

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I

Faculté de Médecine Lyon-Sud

Année 1979 - N° 414

✱

**LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION
OVARIENTE DANS LES INDUCTIONS
THÉRAPEUTIQUES DE L'OVULATION**

(à propos de 7 observations)

THÈSE

présentée à

l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD-LYON I
et soutenue publiquement le 26 Octobre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

de **CHIVRÉ Jacques Paul Marie**

né le 4 Novembre 1947 à Moutiers (Savoie)

29

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I

Faculté de Médecine Lyon-Sud

Année 1979 - N° 414

✱

**LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION
OVARIENNE DANS LES INDUCTIONS
THÉRAPEUTIQUES DE L'OVULATION
(à propos de 7 observations)**

THÈSE

présentée à

l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I
et soutenue publiquement le 26 Octobre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

de **CHIVRÉ Jacques Paul Marie**

né le 4 Novembre 1947 à Moutiers (Savoie)

LE SYNDROME D'HYPERTENSION
OCCASIONNELLE DANS LES RACLES
NÉPHROLOGIQUES DE L'ADULTES



18381

ALPHABETICALLY BY NAME OF AUTHOR
IN 2 VOLUMES. VOLUME 1. 18381
1. THE NAME OF THE AUTHOR IS FOLLOWED

IN CHINESE LIBRARY. 18381

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Professeur GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. BRULA

- o -

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

- o -

U.E.R. D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Médecine Grange-Blanche : Directeur : Professeur SALLE

Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Lyon-Sud : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (MCA)

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUE DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur ph. PICARD

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. GALLET
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mlle COMTE-BELLOT

A Marie-Hélène, mon épouse.

A Christophe, à Alix.

A mes parents.

A ma famille et à ma belle famille.

A mes amis.

A toutes celles et à tous ceux qui
m'ont accompagné durant ces longues
études.

A toutes les mères et à toutes celles
qui aspirent à le devenir.

A notre Maître et Président de Thèse,

le Professeur F. CHARVET

Les années passées dans son service nous ont permis d'apprécier son humanisme mis au service de la réflexion que sert une vaste culture.

Ouvert aux techniques modernes, son expérience de l'obstétrique traditionnelle lui autorise l'analyse d'une spécialité en pleine mutation qu'il s'est efforcé de nous enseigner.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A nos juges :

- Monsieur le Professeur J.C. CZYBA, .

Nos premières années d'études ont été marquées par la qualité de son enseignement. L'accueil et la disponibilité qu'il nous a témoignés ont facilité notre tâche.

Qu'il soit remercié de bien vouloir être membre de notre jury.

- Monsieur le Docteur J.M. THOULON, Maître de Conférences agrégé,

Sa passion et une grande rigueur scientifique en ont fait un promoteur de l'obstétrique moderne.

Qu'il soit remercié de juger un travail qu'il nous a aidé à définir.

- Monsieur le Professeur C.A. BIZOLLON

Il nous fait l'honneur de bien vouloir siéger dans notre jury.

Qu'il veuille bien accepter nos plus vifs remerciements.

A Madame le Docteur LAFAYE

A Monsieur le Docteur VILLEDIEU

A Monsieur le Docteur GUILLAUD

Qu'ils soient remerciés de leur
collaboration à la réalisation de ce
travail.

INTRODUCTION

De tout temps la stérilité a représenté une grave infirmité. Aujourd'hui les motivations qui amènent le couple à nous consulter sont différentes d'autrefois, mais tout aussi durement ressenties. Cependant grâce aux progrès scientifiques et techniques nous sommes désormais en mesure :

- d'identifier le (les) partenaire(s) responsable(s),
- de reconnaître la (les) cause(s) de stérilité et d'essayer d'en faire le pronostic,
- de proposer dans un certain nombre de cas un traitement.

Sur ce dernier point, la stérilité féminine, plus explorée puisque considérée pendant longtemps comme seule responsable, a connu ces 50 dernières années une extraordinaire évolution. Et, il n'est que de citer à propos des stérilités d'origine tubaire, l'essor actuel de la microchirurgie ou le succès d'implantation in utéro d'oeuf fécondé in vitro, pour s'en rendre compte.

Les stérilités par trouble ovulatoire ne sont pas en reste et c'est un peu grâce à elles si le "bébé éprouvette" voit le jour. En effet, les gonadotrophines exogènes sont employées depuis plus de 30 ans dans les inductions artificielles de l'ovulation. Cependant, dès les premières tentatives thérapeutiques, on s'est heurté à ce qu'on appelle "syndrome d'hyperstimulation ovarienne".

Récemment, l'hospitalisation dans le service, à 4 mois d'intervalle, de deux formes graves de cette affection nous a conduit à tenter une mise au point. Pour ce faire nous avons rassemblé 7 observations de cette complication.

Nous adopterons le plan suivant :

- P L A N -

<u>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES INDUCTIONS DE</u> <u>L'OVULATION</u>	1
I - <u>Historique</u>	2
II - <u>Rappel sur la physiologie de l'ovulation</u>	3
III - <u>Principales causes de stérilité par défaut</u> <u>d'ovulation</u>	7
IV - <u>Produits utilisés dans le traitement des</u> <u>stérilités par défaut de l'ovulation</u>	11
V - <u>Schéma d'une induction de l'ovulation par</u> <u>les gonadotrophines</u>	16
 <u>CHAPITRE II : PRESENTATION DES OBSERVATIONS</u>	 18
I - <u>Matériel et Méthodes</u>	19
II - <u>Exposé des observations</u>	20
 <u>CHAPITRE III : LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION</u> <u>OVARIENNE</u>	 34
I - <u>Généralités</u>	36
II - <u>Etiopathogénie</u>	39
A/- La responsabilité des gonadotrophines	
B/- Les conséquences du surdosage des	
gonadotrophines	
C/- Les facteurs favorisants	
D/- Schéma physiopathologique proposé.	
III - <u>Etude Clinique :</u>	49
A/- La symptomatologie : - Clinique	
- paraclinique	
B/- Les différents degrés d'hyperstimulation	
ovarienne	
C/- Les formes cliniques	
D/- Le diagnostic.	

IV - <u>Conduite thérapeutique</u>	59
A/- Vis-à-vis du syndrome d'hyperstimulation ovarienne :	
1)- Modalités de la surveillance	
2)- Les moyens thérapeutiques et leurs indications	
3)- Les résultats	
B/- Vis-à-vis des grossesses développées au cours du syndrome	
1)- Diagnostic de la grossesse	
2)- Evolution	
V - <u>La prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne</u>	78
 CHAPITRE IV : <u>DISCUSSION DE NOS OBSERVATIONS</u>	75
I - <u>Analyse de la prescription des inductions</u>	
A/- L'inventaire des stérilités	
B/- Indications et protocoles des inductions	
II - <u>Analyse du syndrome d'hyperstimulation dans nos 7 dossiers</u>	83
A/- La symptomatologie	
B/- La conduite thérapeutique	
C/- Les grossesses	
III - <u>Conclusions</u>	89
 <u>CONCLUSIONS</u>	91
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	95

Chapitre I

Généralités sur les inductions de l'ovulation

I - Historique

- Entre 1926 et 1927 ZONDECK et ASHEIM découvrent les propriétés gonadotropes de l'hypophyse et de l'urine de femme enceinte.

- En 1930 ZONDECK identifie dans l'urine de femme ménopausée une substance qui provoque la maturation folliculaire, et, il isole l'hormone chorionique gonadotrophique (HCG) de l'urine de femme enceinte.

De leur côté, COLE et HART découvrent une gonadotrophine dans le sérum de jument grévise (Pregnant mare serum gonadotropin - PMSG).

- En 1938, ENGLE induit une ovulation chez les primates, par PMSG et HCG.

- En 1942, RIISFELDT publie la 1ère série de 117 femmes stimulées par l'association de gonadotrophines sériques et d'HCG.

- En 1949 DONINI et Coll. isolent chez l'homme les gonadotrophines hypophysaires (HPG).

- De 1954 à 1957 BORTH procède à l'expérimentation animale de HMG (Human menopausal gonadotropin).

- En 1958, GEMZELL obtient le premier succès par HPG + HCG.

- En 1959 LUNENFELD et BORTH essaient HMG chez la femme.

- En 1961 STAEMLER observe par coelioscopie chez la femme la première ovulation provoquée par HMG et HCG alors que GREENBLATT révèle les propriétés inductrices du citrate de clomiphène.

- En 1962 LUNENFELD enregistre la première grossesse par HMG et HCG chez une femme souffrant d'anovulation.

- Dès 1960, ITTRICH décrit une méthode de dosage des oestrogènes urinaires totaux.

- En 1970 LEHMAN et BETTENDORF essaient les dosages hormonaux plasmatiques au cours des inductions de l'ovulation.

- Dès 1976 KRATOCHWIL utilise l'échotomographie ovarienne pour surveiller les inductions de l'ovulation.

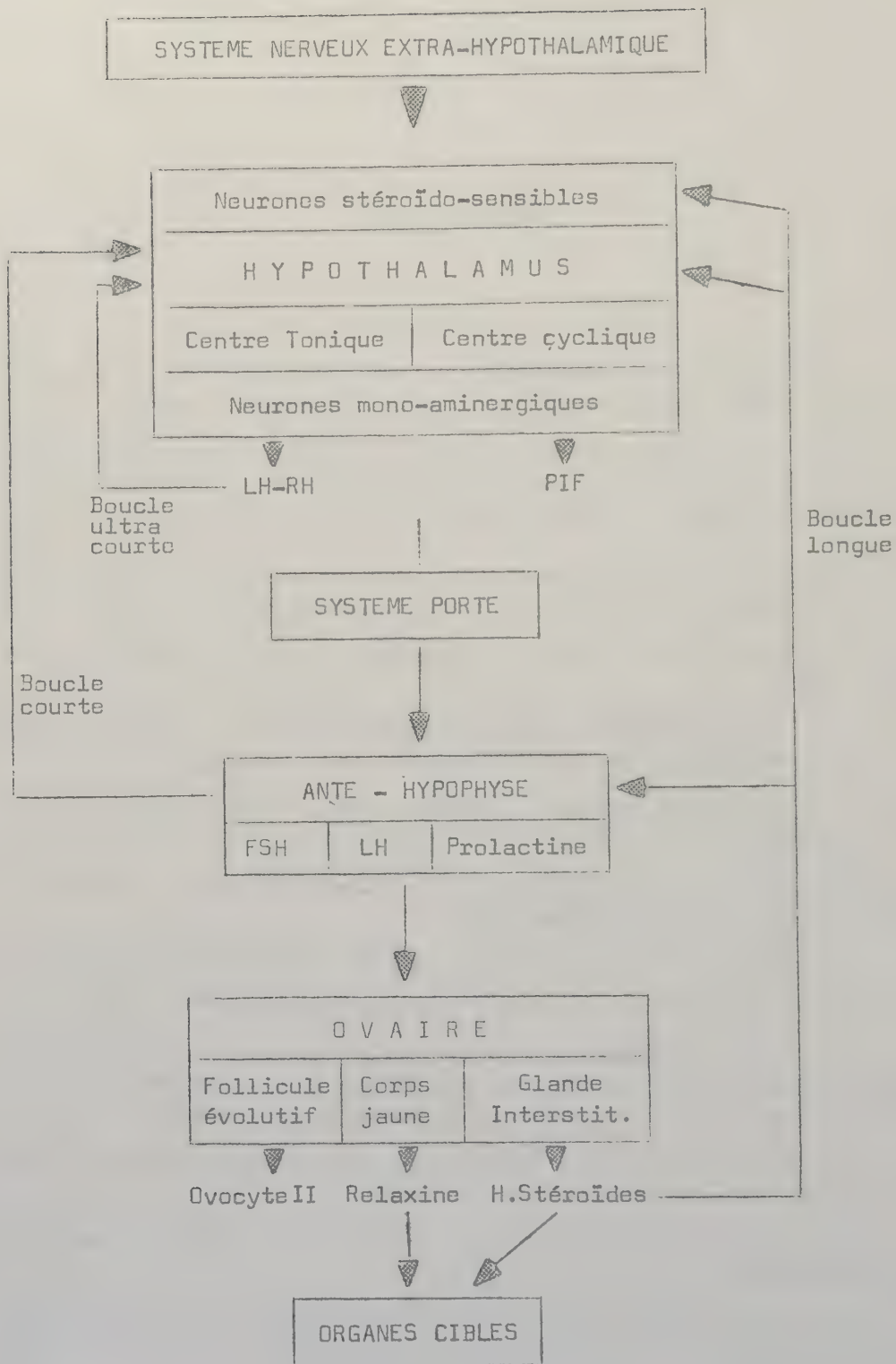


Figure 1

Régulation de la fonction ovarienne
(d'après GIROD et CZYBA)

II - Rappel sur la physiologie de l'ovulation

Notre propos n'étant pas d'étudier dans ses moindres détails le phénomène de l'ovulation, nous nous contentons d'en rappeler les points essentiels.

A - LES COMPOSANTS PARTICIPANT AU MECANISME DE L'OVULATION (Fig. 1)

L'ensemble a un fonctionnement complexe qui met en jeu trois types d'éléments :

1/- Le système de commande hypothalamo-hypophysaire :

a)- La commande proprement dite se situe au niveau de l'hypothalamus ; il comprend :

- un centre de sécrétion tonique du LH-RH (Luteinizing Hormone - Releasing Hormone), situé dans l'éminence médiane et chargé de délivrer un taux de base de gonadotrophines ;
- un centre de sécrétion cyclique, dans l'aire préoptique, responsable de la décharge ovulante de LH.

b)- L'étage hypophysaire :

par l'intermédiaire du système porte hypothalamo-hypophysaire, le LH-RH est délivré au niveau des cellules gonadotropes antéhypophysaires. Ces dernières élaborent LH et FSH qui, libérées dans le sang circulant, vont agir sur l'ovaire :

- FSH a essentiellement un effet morphogénétique et contribue au développement folliculaire ;
- LH exerce une action sécrétoire sur les structures folliculaires (glande thécale et glande interstitielle). Elle est aussi à l'origine de la rupture folliculaire lors de l'ovulation qui survient

dans les heures qui suivent son pic de sécrétion (330).
Avec FSH elle est responsable de la lutéinisation des structures folliculaires après l'ovulation (330).

2/- L'effecteur ovarien :

- Les follicules subissent leur maturation en période préovulatoire. Après l'ovulation qui provoque l'expulsion de l'ovocyte II, la glande thécale subit une lutéinisation.

- Tout au long du cycle, glande thécale et glande interstitielle élaborent les hormones ovariennes (oestrogènes, progestagènes, relaxine).

3/- Le système régulateur :

Extrêmement complexe, ses limites précises ne sont pas encore fixées. On individualise :

a)- Les afférences hormonales :

Il s'agit de rétrocontrôles hormonaux dont les principaux sont :

- une boucle longue : action des oestrogènes et progestagènes circulants sur le fonctionnement hypothalamique et hypophysaire ;
- une boucle courte : action de LH et FSH sur l'hypothalamus ;
- une boucle ultra courte : action du LH-RH sur sa propre sécrétion.

b)- Les afférences nerveuses :

- En provenance du système nerveux extrahypothalamique (épiphyse, cortex, mésencéphale...) qui influent sur la sécrétion hypothalamique de LH-RH ;
- incluses dans l'hypophyse ; elles agissent sur la délivrance de LH-RH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Ce sont des neurones monoaminergiques soit inhibiteurs du type sérotonine, soit facilitateurs (acétyl-choline, noradrénaline).

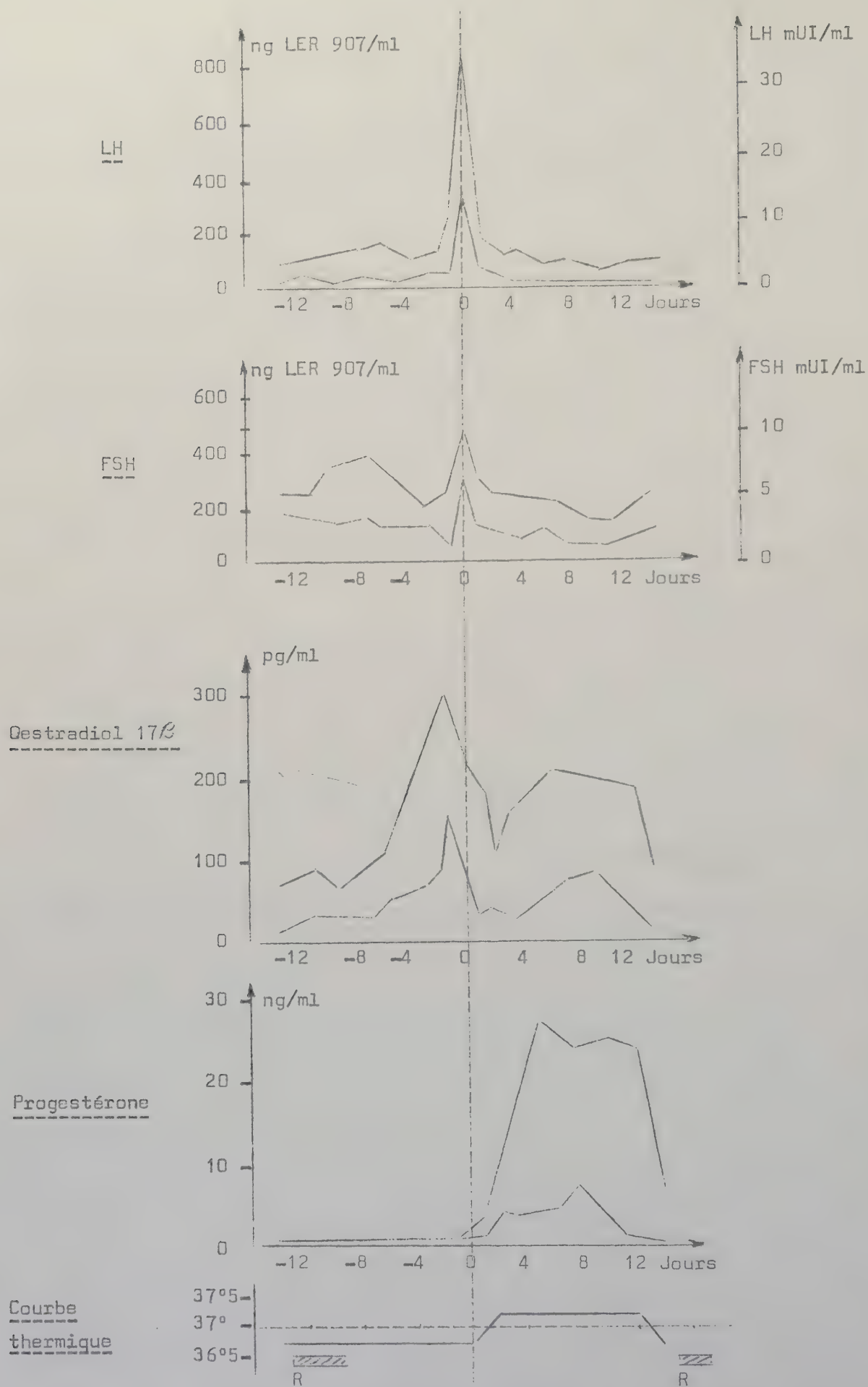


Figure 2 : Profils hormonaux plasmatiques au cours du cycle normal (302)

B - LE CYCLE OVARIEN

Chez la femme en période d'activité génitale, il se résume aux évènements suivants :

- Au début de la phase préovulatoire, une sécrétion relativement importante de FSH provoque croissance et maturation folliculaires alors que les synthèses hormonales de l'ovaire sont à un niveau très faible.

- Vers le milieu de la période préovulatoire, LH augmentant progressivement, la modification du rapport LH/FSH induit la sécrétion stéroïdienne de l'ovaire : oestradiol 17β et 17 hydroxy-progesterone (O_2 et OH-P) qui freinent le taux de FSH.

- En fin de phase folliculaire, O_2 qui a augmenté de façon très rapide, chute brutalement alors qu'on assiste aux pics ovulatoires de LH et FSH, lesquels déclenchent l'expulsion ovocytaire et la lutéinisation de la glande thécale, c'est-à-dire la formation du corps jaune.

- Ce dernier entreprend l'élaboration de la progesterone (P) et poursuit celle d' O_2 dont les taux croissent alors que s'effondrent ceux de LH et FSH.

- A la fin de la phase lutéale, l'absence de nidation d'oeuf fécondé, source d'HCG qui maintient le corps jaune, celui-ci involue faisant chuter les taux des sécrétions ovariennes et provoquant la menstruation.

- En réaction FSH et LH sont de retour sécrétés par l'hypophyse à l'origine d'un nouveau cycle.

En illustration nous vous présentons les profils hormonaux plasmatiques de FSH, LH, O_2 et P, centrés sur l'ovulation et couplés à une courbe ménothermique normale (Figure 2).

- Remarques :

- Le pic d' O_2 provoque-t-il les pics de LH et de FSH par rétrocontrôle positif ou rétrocontrôle négatif ? Ce point n'est pas encore élucidé.

- On ignore le rôle exact de la prolactine dans l'ovulation, alors qu'il existe un pic ovulatoire de sa sécrétion.

- Comment peut-il y avoir maturation complète et expulsion d'un seul ovocyte par cycle ? Le processus régulateur qui agit avec une telle précision n'est pas découvert ; on suppose qu'intervient la baisse de FSH en fin de phase folliculaire.

- La seule preuve directe de l'ovulation est constituée par :
 - . soit par le développement d'une grossesse
 - . soit par sa constatation échographique (197).

Le décalage thermique n'est pas synonyme d'ovulation (il existe des lutéinisations sans ovulation) et une courbe peut rester plate malgré une ovulation (360). Néanmoins on considère que l'ovulation est effective si le taux de P plasmatique atteint 3 ng/ml.

III - Principales causes de stérilité par défaut de l'ovulation

Pour faciliter sa compréhension nous adoptons une classification anatomique qui reprend les différents niveaux d'atteinte de la fonction ovarienne.

A - CAUSES OVARIENNES

1°/- Organiques :

a)- Primitives :

- Les agénésies et hypoplasies ovariennes : les manifestations cliniques sont variées pouvant aller de l'impubérisme complet avec dysmorphisme (syndrome de Turner) au développement sexuel presque normal avec des troubles modérés de la fonction ovarienne. Les causes génétiques assez fréquentes de cette étiologie imposent la pratique du caryotype. Le diagnostic repose sur l'examen anatomique des ovaires, le profil biologique signant l'atteinte ovarienne primitive (augmentation des gonadotrophines, sécrétions ovariennes basses ou nulles).

- La dystrophie micropolykystique (syndrome de Stein-Leventhal). Cliniquement il s'agit d'une spanioménorrhée depuis la puberté qui évolue vers l'aménorrhée. Y sont fréquemment associés hirsutisme et obésité. Les ovaires sont augmentés de volume, lisses, blanc nacré, dépourvus de cicatrices de corps jaune. Biologiquement existent une élévation de LH avec hyperandrogénie ovarienne (Testostérone et androsténédione élevées - 199).

- Le syndrome de ménopause précoce ne pose pas de problème diagnostique particulier si on y pense malgré l'âge.

b)- Secondaires :

- La dystrophie macropolykystique réactionnelle a le même profil biologique que le syndrome de Stein-Leventhal. Les signes fonctionnels sont variés (dysménorrhée, irrégularité menstruelle, anovulation, dys-ovulation).

Les ovaires sont également augmentés de volume, recouverts d'une paroi épaisse, mais polykystiques et sensibles à l'examen, présentant des cicatrices d'ovulation et de volume facilement variable (252).

- Certaines tumeurs ovariennes bénignes peuvent se manifester par des troubles de l'ovulation. Leur ablation s'accompagne souvent de la guérison de la stérilité.

- Les irradiations, les antimitotiques retentissent rapidement sur la fonction ovarienne.

- Le diabète, par ses complications vasculaires, certaines infections comme la tuberculose génitale s'accompagnent souvent de stérilité.

2°/ Fonctionnelles :

- Les insuffisances thécales retentissent sur l'ovulation. L'étude de la courbe thermique et les dosages hormonaux font le diagnostic.

- Les hyperandrogénies ovariennes isolées s'accompagnent la plupart du temps d'anovulation. Le diagnostic sera fait par les dosages hormonaux orientés parfois par des signes évocateurs comme l'hypertrichose.

- Les ovaires dits "afonctionnels".

B - LES CAUSES HYPOPHYSAIRES

1°/- Organiques :

- Une tumeur bénigne ou maligne retentit rapidement sur la fonction gonadotrope. L'association de troubles visuels déficitaires et de signes radiologiques pathognomoniques font le diagnostic.

- Le syndrome de Sheehan peut être à l'origine d'un déficit de l'ovulation. Le diagnostic en est aisé lorsque le tableau d'insuffisance hypophysaire est complet, mais la survenue d'une aménorrhée secondaire au décours d'un accouchement difficile doit évoquer cette étiologie même en l'absence de déficits endocriniens complets. Les examens biologiques et l'anamnèse mènent au diagnostic.

- Les causes iatrogènes : hypophysectomie ou irradiation dans le traitement des tumeurs hypophysaires s'accompagnent souvent d'insuffisance hypophysaire globale. Les circonstances en font un diagnostic facile.

- Une infection cérébro-méningée peut, elle-aussi, se compliquer d'insuffisance gonadotrope séquellaire. Le diagnostic est d'autant moins évident que la cause remonte à plus longtemps.

2°/- Fonctionnelles :

- Le diagnostic d'insuffisance hypophysaire congénitale si existent des troubles endocriniens majeurs, est assez aisé. Mais il n'en est pas toujours ainsi, certaines formes mineures ne se révélant que tardivement.

- L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital nécessite un inventaire précis afin de le différencier d'un retard pubertaire simple. Il est de diagnostic aisé dans le syndrome de DE MORSIER-KALMAN qui y associe une anosmie.

- Les hyperprolactinémies inhibent rapidement la sécrétion gonadotropes. L'existence d'une galactorrhée rend l'hypothèse facile ainsi que la prise de médication neuroleptique ou sa survenue après l'arrêt d'une contraception oestro-progestative. En l'absence de ces facteurs, le dosage radio-immunologique de la prolactine plasmatique est le seul éléments du diagnostic. Dans tous les cas l'exploration radiologique de la selle turcique s'impose pour éliminer une cause tumorale (adénôme).

C - LES CAUSES SUPRA-HYPOPHYSAIRES

Il peut s'agir :

- d'immaturité hypothalamique comme dans les retards pubertaires simples ;
- d'inhibition du fonctionnement hypothalamique : .
- . aménorrhée post-pilule ou du post-partum ;
- . aménorrhée psychogène ;

- . causes générales : - endocrinopathies
 - affections cardiaques, pulmonaires, rénales graves
 - anorexie mentale
- de lésion hypothalamique tumorale ou autre.

Toutes ces causes de défaut d'ovulation ne sont pas curables. Si elles le sont, elles doivent relever si possible d'un traitement étiologique, sinon symptomatique. Avant d'envisager les principaux produits utilisés, il convient de remarquer la tendance actuelle (253) à classer les dystrophies polykystiques dans les causes d'origine haute (hypothalamo-hypophysaire) comme le confirme la réponse explosive du test au LH-RH (357).

IV - Produits utilisés dans le traitement des stérilités par défaut de l'ovulation

A - LA BROMOCRYPTINE (Parlodel*)

Produit dérivé de l'ergot de seigle, il exerce un effet dopaminomimétique sur la cellule à prolactine, jouant un rôle identique au P.I.F. (Prolactin inhibiting factor). La baisse de sécrétion de la prolactine libère la fonction gonadotrope et autorise la reprise du fonctionnement ovarien.

La posologie moyenne est de 10 à 15 mg/jour par voie orale, répartis sur le nyctémère.

Son action est rapide : la baisse du taux de prolactinémie survient 30 minutes après l'ingestion du produit et l'ovulation apparaît dès le premier cycle.

- Effets secondaires :

Vertiges, nausées, hypotension orthostatique, qui s'atténuent avec le temps. On a décrit de très rares cas d'hémorragie gastrique.

- Indications :

Les hyperprolactémies non tumorales dont le taux n'excède pas 200 ng/ml.

- Contre-indications :

- . Les adénômes hypophysaires
- . La grossesse évolutive.

B - LE CYCLOFENIL (Ondogyne*) (40)

Substance synthétique non stéroïdienne dont le mode d'action reste discuté :

- . effet placebo ou
- . régularisation centrale des sécrétions gonadotropes (effet biologiquement non démontré - 55).

- Posologie moyenne : 400 à 800 mg/jour pendant 15 jours en début de cycle.

- Indications :

Toutes les stérilités par trouble de l'ovulation sauf les anovulations sur lesquelles il est inefficace.

- Contre-indication :

Aucune, le produit est dépourvu de toxicité foetale.

- Résultats :

40 % d'ovulation. Taux identique à celui de l'effet placebo (145).

C - LE CITRATE DE CLOMIPHENE (Clomid*)

Produit chimiquement voisin d'un oestrogène de synthèse : le chlortrianisène.

- Propriétés :

- . Antioestrogène puissant, il fut d'abord étudié dans un but contraceptif avant qu'on ne découvre ses propriétés inductrices.
- . Faiblement oestrogène.
- . Lutéotrophique, il normalise le taux de P plasmatique.

- Mode d'action :

- . Au niveau central, par son action hypothalamo hypophysaire il stimule la production d'hormones gonadotropes.
- . Au niveau de l'ovaire, il potentialiserait l'action des gonadotrophines.

- Indications :

Il nécessite un taux oestrogénique de base suffisant (O_2 plasmatique supérieur à 30 pg/ml).

Stérilités anovulatoires avec intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (205) :

- . aménorrhées psychogènes, post-pilule, du post-partum
- . dystrophies polykystiques
- . hyperandrogénie ovarienne (9)
- . dysovulation et insuffisance thécale (3-9).

- Posologie moyenne : 50-100 mg/jour par voie orale, du 5ème au 9ème jour du cycle.

- Résultats (194) :

- . Ovulation dans 70 % des cas.
- . Taux de grossesse entre 25 et 40 % des cas selon l'étiologie.
- . Taux d'avortement : 10-20 % des grossesses induites (253).
- . Taux de grossesse multiple : 8 à 10 % (169).

- Effets secondaires :

- . Risque d'hyperstimulation ovarienne (15 % des cas).
- . Bouffées de chaleur, nausées, vomissements.
- . Troubles visuels, réactions allergiques très rarement.

- Remarques :

Produit doué d'une certaine action retard :

- . Le pic ovulatoire de LH survient 2 à 7 jours après l'arrêt du traitement (à différencier du pic clomiphénique de LH (194-271).
- . Il n'est pas rare de voir se développer une grossesse dans les cycles succédant à l'arrêt du traitement.

Il est souvent associé à d'autres produits :

- . Les oestrogènes afin d'atténuer son action anti-oestrogénique sur les voies génitales (194).
- . Les gonadotrophines (9-170).

On l'accuse de pouvoir tératogène, en particulier sur le système nerveux central (313). Son administration est contre-indiquée pendant la grossesse.

D - LES GONADOTROPHINES DE FEMMES MENOPAUSEES (HMG)

- Identité : Préparation d'hormones gonadotropes extraites des urines de femmes ménopausées.
- Composition : Deux produits sont commercialisés en France ; leur teneur en FSH est identique (75 UI), seul varie le taux de LH :
 - . Néopergonal* : Rapport FSH/LH = 5
 - . Humegon * : Rapport FSH/LH = 1

- Activité : Effet FSH unique : assure la croissance et la maturation folliculaires (330). La présence de LH est indispensable (125). Son action s'exerce directement au niveau des composants du follicule.

- Indications : Les anovulations avec intégrité ovarienne
Les dysovulations
La dystrophie polykystique (251).

- Contre-indications :

- . absolues : -les tumeurs hypophysaires
-les taux élevés de FSH
- . relatives : les mosaïques sexuelles (107).

- Posologie moyenne :

Il n'en existe pas. Elle est à adapter à chaque cas particulier (250) d'après la réactivité au traitement jugée sur des critères cliniques et paracliniques.

Classiquement on injecte en IM 2 ampoules par jour à partir du 5ème jour du cycle.

- Résultats :

- . L'ovulation ne survient, sauf exception (88-235), qu'à l'injection d'HCG, si la maturation folliculaire est suffisante.
- . Le taux d'ovulation est voisin de 90 % des cures.
- . Le taux de grossesse atteint 40 % des cas (253-332).
- . La fréquence des grossesses multiples avoisine 20 % (332).
- . Le risque d'hyperstimulation ovarienne après HCG est grand surtout pour les formes sévères (0,5 à 2 % des inductions - 194).

E - LES GONADOTROPHINES CHORIONIQUES (HCG)

- Identité : Hormone glycoprotéique extraite de l'urine de femme enceinte.

Présentée en ampoules pour injections IM dosées de 500 à 5000 UI LH.

- Propriétés : action LH exclusive qui s'exerce directement sur l'ovaire :
 - . déclenche l'ovulation d'un follicule mûr en reproduisant artificiellement le pic de LH.
 - . possède un effet lutéotrophique sur la glande thécale.
- Indications :
 - . Stérilités anovulatoires
 - . Les insuffisances thécales
 - . Les avortements à répétition.
- Contre-indications : Les mêmes que HMG, avec en plus les maturations folliculaires excessives.
- Posologie :

Très variable ; elle est adaptée à chaque cas.

De 1500 à 15.000 UI en 1 à 3 injections IM de 24 à 48 h. d'intervalle.
- Résultats :
 - . Ovulation constante sur un follicule mûr.
 - . Complication : risque d'hyperstimulation ovarienne
risque d'ovulation multiple si plusieurs follicules ont été stimulés.

F - Le LH-RH (Stimu-LH*) (46-358)

Analogue synthétique du LH-RH.

Expérimentalement capable de provoquer la maturation folliculaire et de déclencher l'ovulation, son action s'exerce directement au niveau de l'hypophyse en favorisant la synthèse et la libération de FSH et LH.

- Indications : Les stérilités anovulatoires d'origine supra-hypophysaire.
- Posologie : Très variable : de 500 à 1500 µg/24 h.
Sa brève durée d'action (la demi-vie du LH-RH humain est de 2 à 4 mn) limite son emploi à titre thérapeutique.

V - Schéma d'une induction de l'ovulation par les gonadotrophines

A - PRINCIPE

HMG provoque la croissance et la maturation folliculaires.

HCG déclenche l'ovulation des follicules mûrs en reproduisant artificiellement le pic ovulatoire de LH.

B - EN PRATIQUE :

Après avoir écarté les contre-indications des gonadotrophines et éliminé d'autres causes de stérilité :

1°/- Vers le 5ème jour du cycle (ou suivant une hémorragie de privation) on administre 2 ampoules par jour d'HMG, tandis que la patiente établit sa courbe thermique.

2°/- Au 4ème jour du traitement s'effectue le premier contrôle de l'induction :

- La recherche de signes d'imprégnation oestrogénique est faite sur l'examen du col dont on apprécie les éléments suivants : l'ouverture, l'abondance de la glaire, sa filance, sa limpidité et sa cristallisation (Tableau 1) ;

sur les examens biologiques : cytologie hormonale, vaginale, dosages hormonaux (oestrogènes totaux urinaires, oestradiol plasmatique).

	1	2	3
Ouverture du col	Ponctuel	Perméable	Béant
Abondance glaire	Minime	En goutte	En cascade
Filance	1-4 cm	5-8 cm	> 8 cm
Cristallisation	Linéaire	Partielle	Complète

Tableau 1 : Score cervical d'INSLER (151).

- La recherche des signes d'hyper-réactivité ovarienne à partir des touchers pelviens qui notent l'augmentation de volume des ovaires et par l'apparition de nausées, vomissements ou ballonnement abdominal.

3°/- Ensuite plusieurs situations peuvent se présenter :

a/- S'il existe un début de réaction au traitement, on poursuit à la même posologie jusqu'à l'obtention de conditions favorables au déclenchement de l'ovulation : orifice cervical béant avec glaire en "cascade", limpide et d'une filance supérieure ou égale à 8 cm, oestrogènes totaux urinaires inférieurs à 120 ug/24 h., oestradiol plasmatique compris entre 300 et 700 pg/ml.

Dans l'intervalle la surveillance sera assurée toutes les 48 h. ou même tous les jours si nécessaire.

b/- L'absence de réaction au traitement nécessite d'augmenter la posologie de 1 ampoule tous les deux jours jusqu'à l'apparition d'un début de réactivité. On poursuivra alors comme précédemment à la même dose jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

c/- S'il y a hyper-réactivité ovarienne, la prudence impose la diminution des posologies ou même l'arrêt du traitement pour recommencer ultérieurement.

d/- L'absence de sécrétion oestrogénique après 15 à 20 jours d'HMG impose son arrêt et la recherche d'une autre cause de stérilité. méconnue.

4°/- Le déclenchement de l'ovulation :

Il est entrepris par l'injection d'HCG à une posologie très variable : de 3000 à 15.000 UI par cure.

Le protocole n'est pas fixe : le début peut se faire 24 à 48 heures après la dernière injection d'HMG.

Le nombre d'injections varie de 1 à 3, l'intervalle entre elles pouvant être de 24 à 48 heures, la dose par injection étant inversement proportionnelle au nombre de celles-ci.

Certains préconisent la poursuite des injections pendant la phase lutéale pour "soutenir" un corps jaune déficient (235).

L'ovulation sera affirmée sur :

- . le décalage thermique
- . P. plasmatique supérieure à 3 ng/ml
- . Pregnandiurie supérieure à 3 mg/24 h.

Ces deux derniers paramètres seront appréciés au 4ème et 10 - 12ème jours du décalage thermique.

- Une grossesse sera suspectée par la persistance du plateau thermique au-delà du 14ème jour, ce que confirmeront le dosage des pro-lans urinaires ou celui du HCG / β plasmatique.

- La surveillance post-ovulatoire doit être très étroite car les accidents d'hyperstimulation ovarienne surviennent après l'injection d'HCG. Tout symptôme orientant vers cet accident doit être pris en considération et impose au moins un renforcement de la surveillance à défaut d'une décision thérapeutique.

Ce schéma d'induction constitue une méthode qui a été longuement expérimentée. Néanmoins il ne s'agit pas d'une règle absolue et il est modifiable. Ce qui importe est la surveillance étroite de l'induction qui doit permettre d'adapter le protocole à chaque cas particulier. Les inductions reposant sur un protocole rigide fixé à l'avance n'ont plus de raison d'être.

Chapitre II

Présentation des observations

I - Matériel et Méthodes

Nous avons retenu pour notre travail 7 observations d'hyperstimulation ovarienne. Les critères qui ont conduit à les retenir sont les suivants :

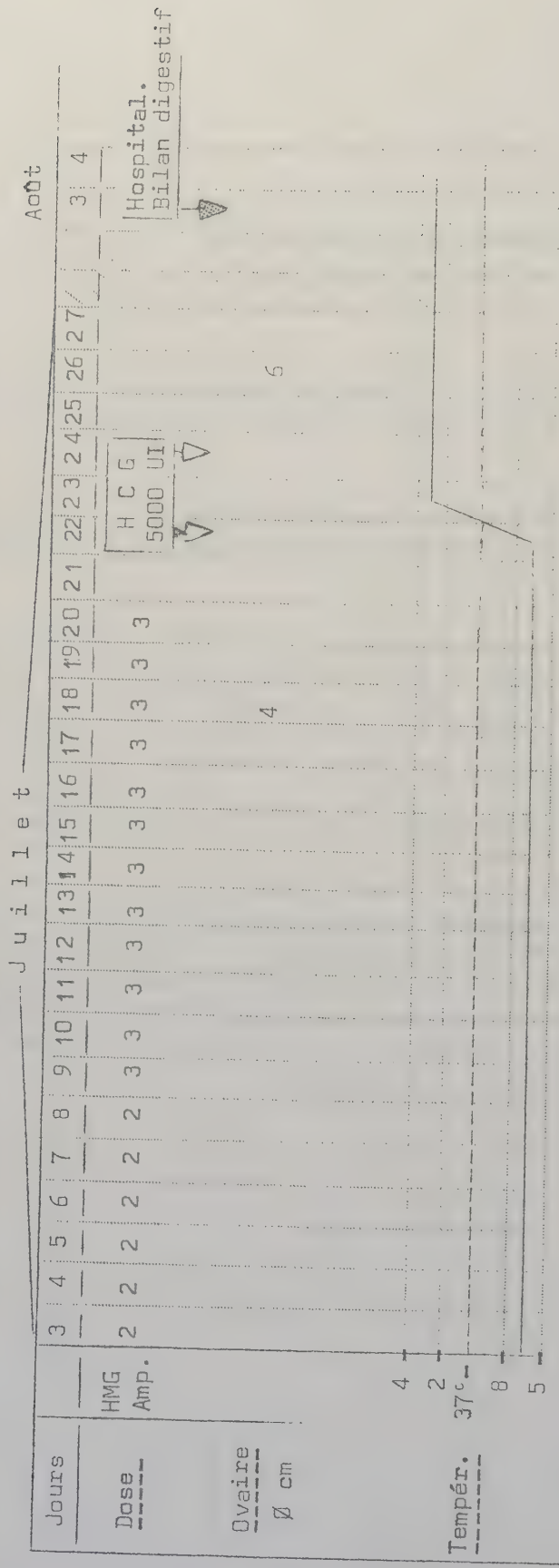
- Ce sont des hyperstimulations graves : toutes les patientes ont été hospitalisées et ont présenté à un moment donné un épanchement péritonéal.

- Les observations doivent comporter un minimum d'éléments nécessaires à leur exploitation : bilan et diagnostic de la stérilité, traitements entrepris pour la traiter, protocole d'induction et éléments de la surveillance, détails des manifestations et du traitement de l'hyperstimulation ovarienne, évolution de celle-ci et de la grossesse éventuellement.

Tous ces points vont être présentés, la discussion faisant l'objet d'un chapitre ultérieur.

- Nos 7 dossiers proviennent de 4 sources différentes si on prend en compte les services d'hospitalisation. Ce facteur nuit à l'homogénéité du groupe, tout comme la période de temps sur laquelle il s'étale. Pour cette raison il n'est pas envisageable d'en tirer des enseignements statistiques. Néanmoins ceci a l'avantage d'apprécier sur tous l'évolution clinique de ce syndrome.

Fig. 3 - Mme MOL... (Obs. n° 1) Induction : début le 3 juillet 1968



OTu : µg/24 h.
Pdrol u : mg/24 h.

170
14

II - Exposé des Observations

- Observation n° 1

Madame MOL., 22 ans, consulte en juillet 1967 pour stérilité primaire depuis 1 an. Spanioménorrhéique depuis la puberté, elle est depuis plus d'un an aménorrhéique.

Le bilan met en évidence une hypoplasie utérine mais avec hystérosalpingographie (HSG) normale. Le dosage de FSH urinaire est normal, mais la biopsie d'endomètre revient blanche et la courbe ménothermique est plate.

Trois cures successives de HMG (Néopergonal*) et d'HCG sont sans effet (respectivement 30 ampoules HMG + 5000 UI HCG les deux premières fois, 38 ampoules et 15.000 UI HCG la 3ème fois). Le seul résultat consiste dans l'apparition de règles à la première et à la 2ème cure, d'une ovulation sans fécondation à la 3ème ainsi que d'un ovaire droit kystique (oeuf de poule).

La 4ème cure débute le 3 juillet 1968 (Fig. 3). 48 ampoules d'HMG sont administrées jusqu'au 20 juillet. L'ovulation est provoquée par l'injection de 5000 UI HCG le 22 et le 24 juillet. Le décalage thermique suit la première injection d'HCG. Les dosages hormonaux urinaires au 3ème jour post-ovulatoire montrent des oestrogènes totaux (OTu) à 170 µg/24 h., un prégnandiol (Pdiol u.) à 14 mg/24 h., ce qui fait suspecter un certain degré d'hyperstimulation que confirme la présence d'un ovaire droit de la taille d'un pamplemousse. Aucune sanction thérapeutique n'est alors prise et la patiente part en vacances.

Début août, sur son lieu de villégiature, survient un tableau associant douleur abdominale violente, nausées, vomissements et ballonnement. Après hospitalisation, un bilan digestif est entrepris avec en particulier un transit baryté. Le médecin consulté craignant un volvulus envisage l'intervention.

Cependant, les vacances se terminent, et de retour à son domicile la patiente consulte son gynécologue qui porte le diagnostic d'hyperstimulation ovarienne grave avec ascite et kystes ovariens de 10 cm environ. Une nouvelle hospitalisation est décidée. Le traitement associant repos, glace sur le ventre et Cortancyl* (15 mg/j.) amène une régression rapide des symptômes. De nouveaux dosages hormonaux urinaires (PdIol = 40 mg/24 h. , OTu = 1112 µg/24 h. et glycuronides totaux = 114 mg/24 h.) ainsi que le volume utérin font suspecter une grossesse gémellaire.

Au 5ème mois de grossesse survient un hydramnios et à 6 mois 1/2 une hauteur utérine à 38 cm associée à une menace d'accouchement prématuré mène au diagnostic de grossesse triple après une radiographie foetale. La patiente est hospitalisée, et, au 15ème jour l'accouchement survient inévitablement à la 32ème semaine d'aménorrhée. La maman met au monde deux filles et un garçon d'un poids compris entre 1400 et 1480 grammes. Les trois enfants survivent, le garçon au prix d'une maladie des membranes hyalines.

- Observation n° 2

Madame ALC., 22 ans, consulte en mars 1971 pour stérilité depuis 8 mois. Régulièrement réglée jusqu'à 18 ans (cycles 40/5) elle est alors hospitalisée pour le bilan d'une aménorrhée secondaire de 9 mois avec vomissements. On porte le diagnostic d'aménorrhée psychogène devant un effondrement de FSH urinaire avec PdIol u. = 0,74 mg/24 h., OTu = 13,5 µg/24 h. et glycuronides totaux à 1,9 mg/24 h.

Le bilan de stérilité met en évidence une anovulation (courbe thermique monophasique). L'ovaire gauche à la coelioscopie apparaît blanc, brillant sans cicatrice folliculaire et les dosages hormonaux montrent une discrète hyperandrogénie.

Une induction est entreprise le 25 avril 1971 (Fig. 4). 16 ampoules d'HMG sont administrées jusqu'au 2 mai. Le 30 avril la cytologie hormonale montrait une surimprégnation androgénique. Le 5 mai, en raison de l'absence de glaire cervicale et de la présence d'ovaires kystiques très sensibles, on ne fait qu'une seule injection de 5000 UI d'HCG.

Le 7 mai (2ème jour du plateau thermique) la patiente est hospitalisée dans un tableau regroupant nausées, ballonnement, douleur abdominale violente, volumineux kystes ovariens du volume d'une tête d'enfant. Le poids est alors de 58 kg. Le traitement comprend repos, glace sur le ventre et Cortancyl* (20 mg/jour).

Au 5ème jour post-ovulatoire on remarque la présence d'une ascite. La persistance du plateau thermique au-delà du 14ème jour évoque le développement d'une grossesse confirmée par les dosages hormonaux urinaires, au 22ème jour du plateau (OTu = 4460 µg/24 h., Pdiol = 44 mg/24 h., Pregnanetriol (Ptriol) = 69 mg/24 h.).

La patiente quitte le service 4 semaines après son entrée. A deux mois et demi de grossesse la symptomatologie a complètement disparu et le poids de la patiente est retombé à 56,5 kg en dépit de la gravidité.

A cinq mois 1/2 la patiente avorte d'un fœtus normalement constitué.

Figure 4

Mme ALC.. - Induction - Début le 25 Avril 1971

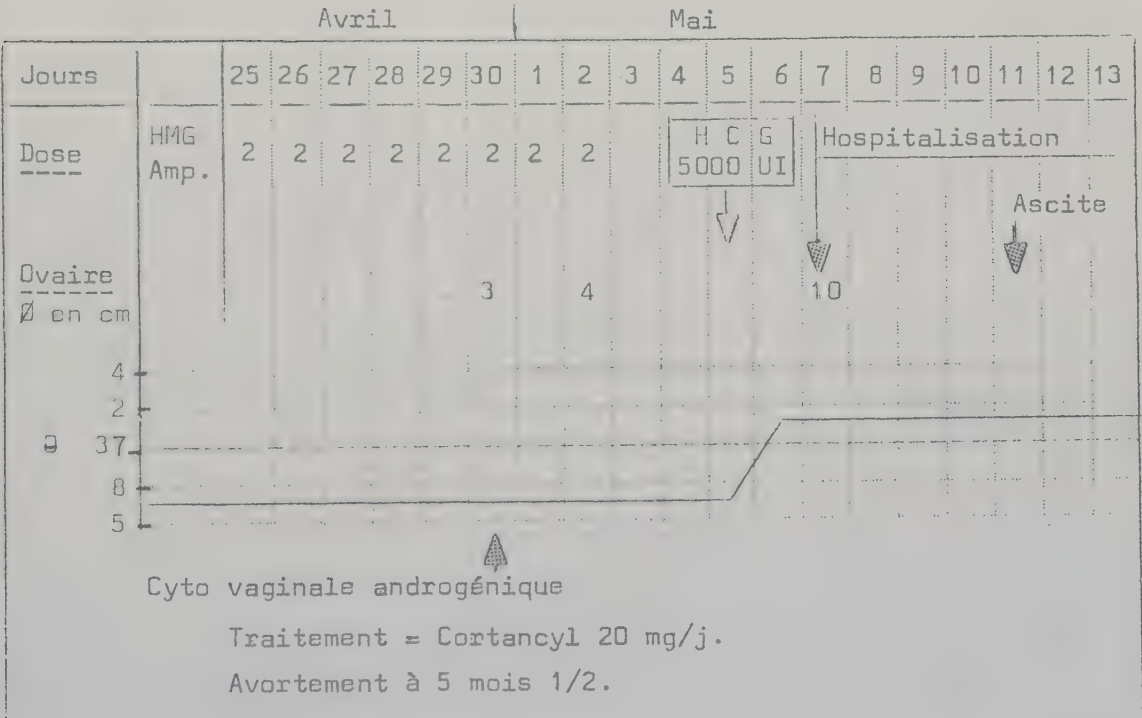


Fig. 5 - Mme ROM.. (Obs. n° 3) : Induction n° 1 - Début 19 juillet 1977

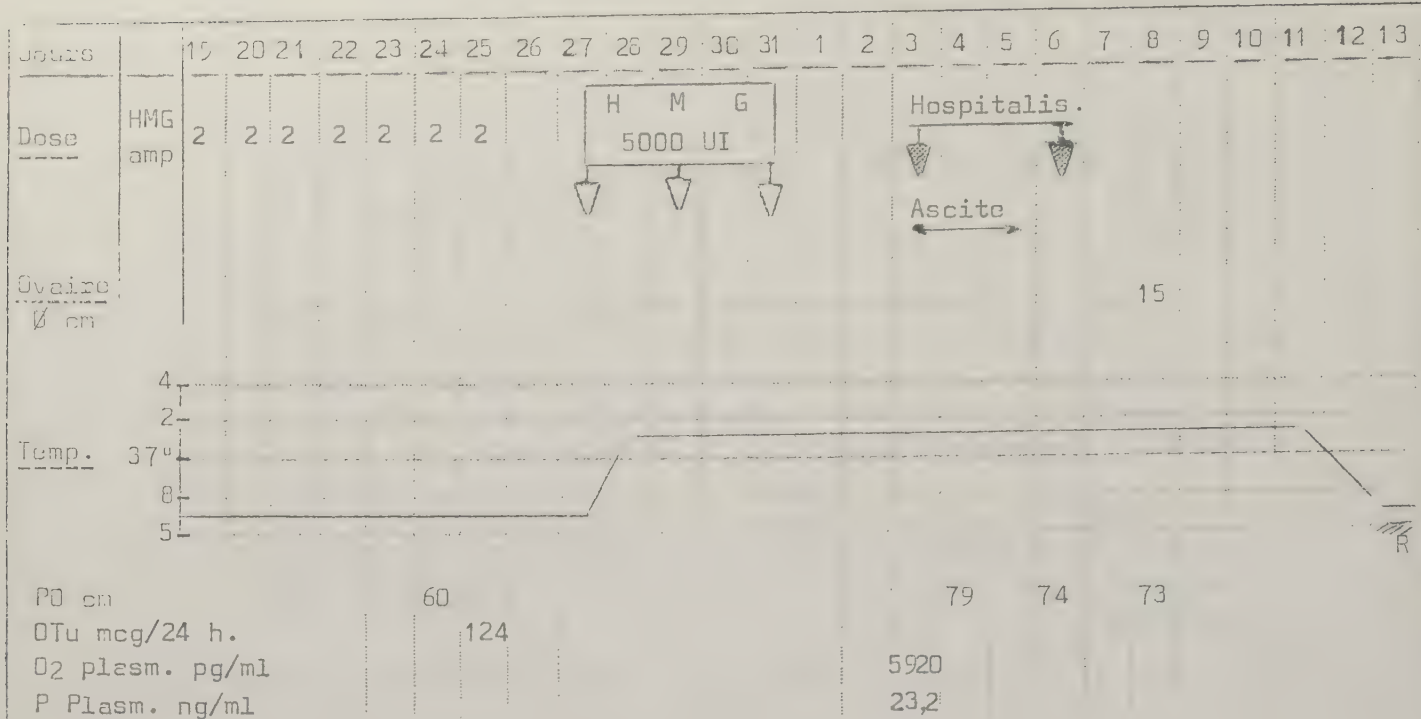
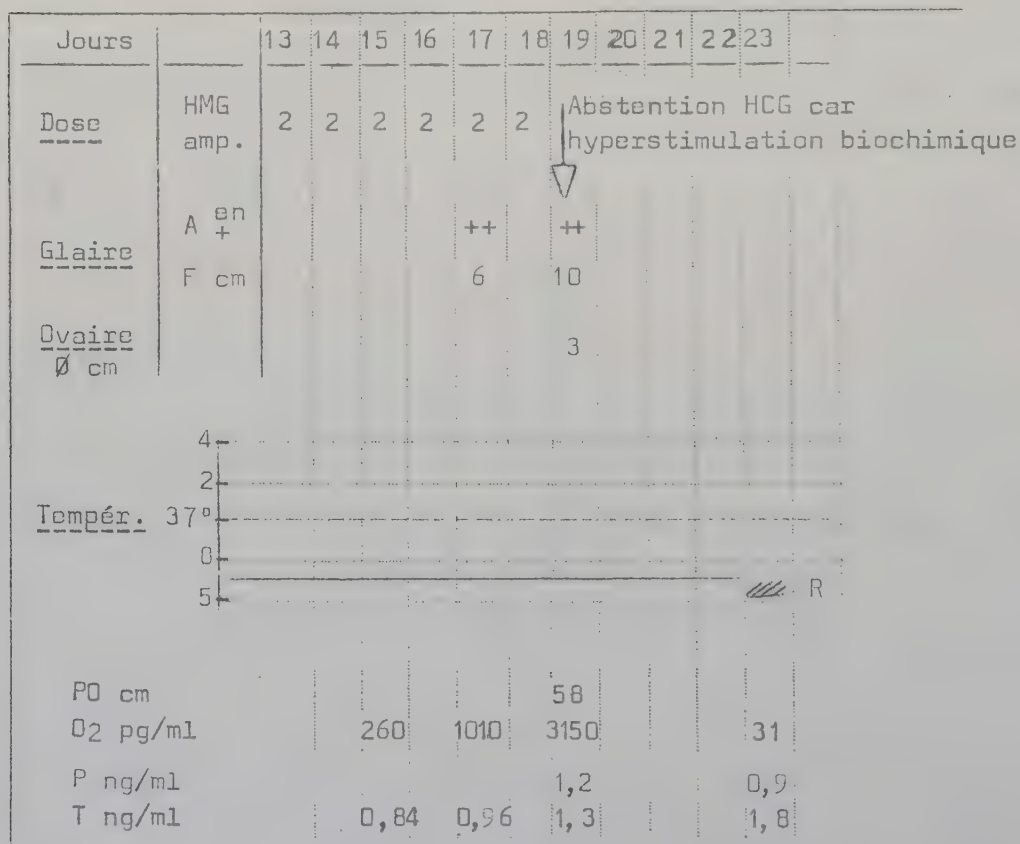


Fig. 5 bis - Mme ROM.. (Obs. n° 3) Induction n° 2 : Février 1979



- Observation n° 3

Madame RDM., 28 ans, consulte en 1975 pour stérilité primaire depuis 3 ans. Régulée à 14 ans, régulièrement (30-32 jours). Le bilan s'avère normal sauf une anovulation et une épreuve de stimulation-freinage sous Clomid* qui révèle une hyperandrogénie ovarienne.

Un traitement par Clomid* + HCG avec freination par le Dectancyl* provoque une ovulation sans conception. L'anovulation récidive à l'arrêt du traitement.

Un syndrome de Stein-Leventhal est évoqué à la coelioscopie mais sera infirmé par l'histologie. Malgré tout, un bilan hormonal plasmatique montre une élévation de LH et de la Testostérone (T) (respectivement 41 mUI/ml et 1,4 ng/ml). Après une nouvelle freination ovarienne par oestro-progestatifs pendant laquelle LH et T reviennent à un taux normal, on observe un cycle ovulatoire.

Une induction est alors entreprise par HMG, 14 ampoules du 19 au 25 juillet 1977 (les OTu montent à 124 µg/24 h.) et HCG 5000 UI les 27 et 29 juillet. L'ovulation survient dès la 1ère injection d'HCG, et, l'apparition de ballonnement et douleurs abdominales fait suspendre une 3ème injection de gonadotrophines chorioniques (Fig. 5).

Le 3 août (8ème jour post-ovulatoire) la présence de volumineux kystes ovariens (diamètre de 10 cm environ) avec ascite conduit à hospitaliser la patiente. Parallèlement on note : vomissements, oligurie, déshydratation. Le périmètre ombilical est à 79 cm et le bilan biologique montre une hémococoncentration et des perturbations métaboliques (voir tableau n° 1). Le traitement associe régime hyposodé, Soludactone* 200 mg/j. et Cortancyl* 20 mg/j. (Tableau 2).

L'amélioration fonctionnelle est rapide et au 4ème jour d'hospitalisation, la sortie survient moyennant la poursuite de Soludactone* pendant 5 jours et du régime hyposodé. Revue au 14ème jour post-ovulatoire, la patiente présente toujours de volumineux kystes ovariens, mais l'utérus reste petit, l'ascite a disparu. Il n'y aura pas de grossesse.

Sans traitement l'hyperandrogénie récidive (T = 1,7 ng/ml) et après freination, une nouvelle tentative de Clomid* échoue. Une 2ème induction (Fig. 5 bis) par les gonadotrophines est commencée le 13 février 1979 sous surveillance hormonale plasmatique. Mais un taux d'O2 de 3150 pg/ml au 7ème jour de traitement impose l'abstention d'HCG. Les règles surviennent sans hyperstimulation ovarienne.

Données Jours	CLINIQUE			IONO - SANGUIN							TRAITEMENT		
	P.O. cm	Poids kg	Ascite	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l	Bicarb. mmol/l	Protéin gr/l	Urée mmol/l	Hémato crite %	Spirono lacton. mg/j	Cortic. mg/j	Rég.hypo sodé
3 Août	-	-	+	135	4,6	98	22	63	6,31	50	200	20	+
4 Août	79	-	+	130	4,3	95	20	51	4,32	40	200	20	+
5 Août	-	-	+	137	4,6	101	26	57	4,65	39	200	20	+
6 Août sortie	74	-	+	-	-	-	-	-	-	-	200	-	+
8 Août consult.	73	-	négat.	-	-	-	-	-	-	-	200 jusqu'au 11/8	-	+

Tableau 2 - Mme ROM... : évolution sous traitement (Obs. n° 3)

Fig. 6 - Mme DEL.. (Obs. n° 4) - Induction - Avril-Mai 1978

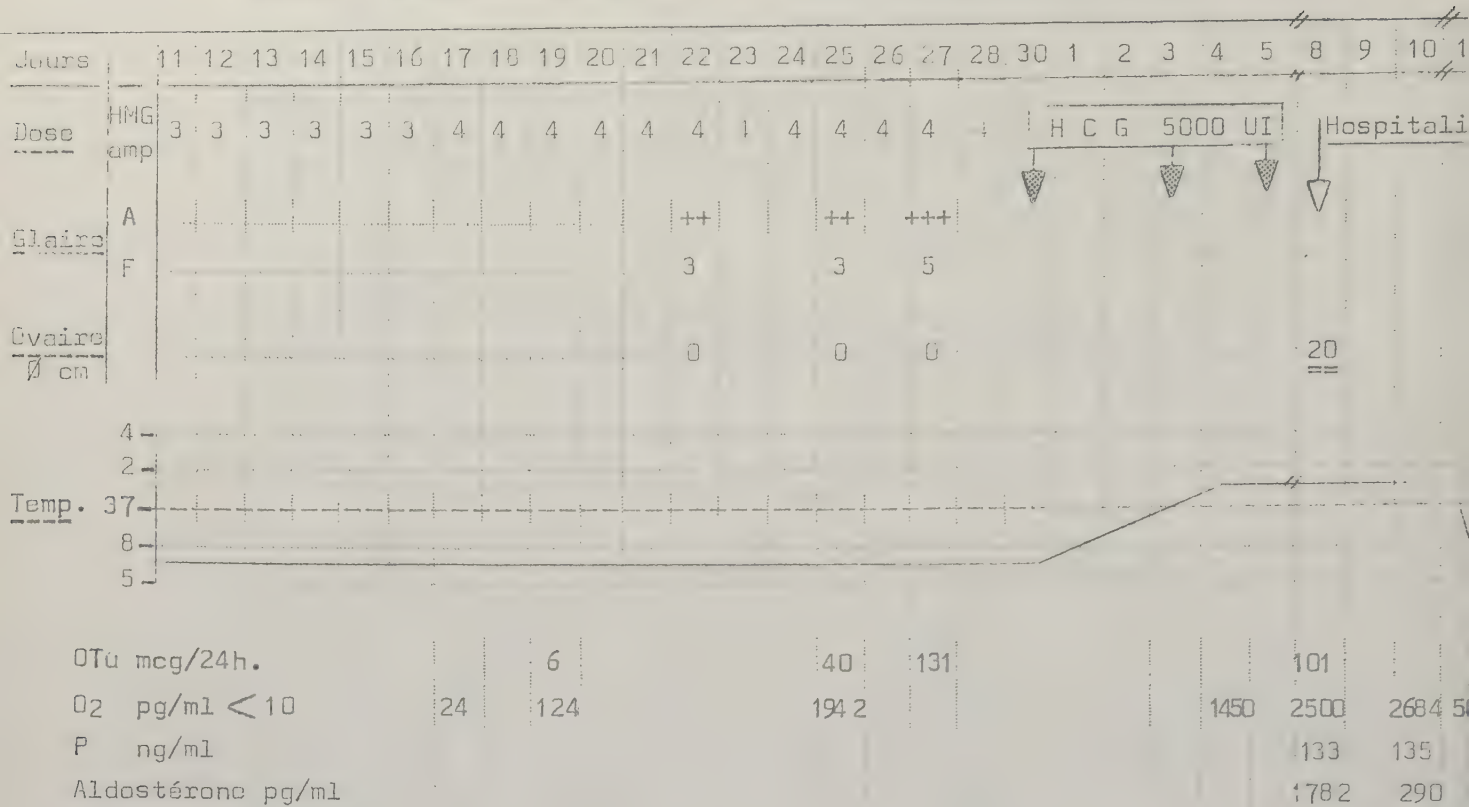
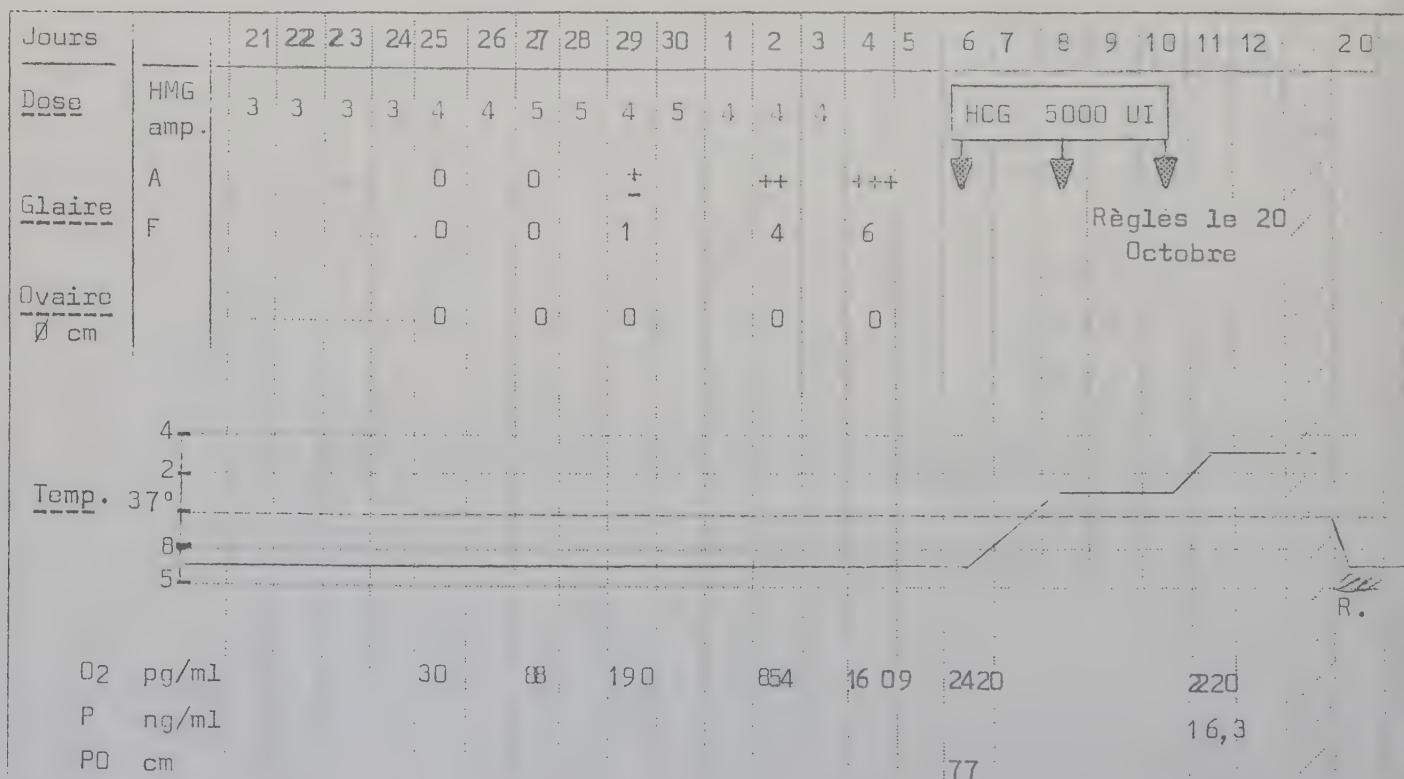


Fig. 6 bis - Mme DEL.. (Obs. n° 4) - 2e induction - Septembre-Octobre 78



- Observation n° 4

Madame DEL..., 27 ans, consulte pour stérilité primaire en 1977. Elle souffre d'insuffisance antéhypophysaire globale d'étiologie indéterminée, découverte à l'âge de 13 ans. Depuis elle reçoit un traitement substitutif à base d'hydrocortisone et d'extraits thyroïdiens. La maturation sexuelle a été acquise par des oestrogènes naturels puis des oestroprogestatifs en discontinu.

L'examen somatique est normal sauf une hypoplasie des petites lèvres, une hypopilosité et une hypopigmentation sexuelle. L'HSG est normale et le bilan hormonal confirme l'effondrement des sécrétions gonadotropes et gonadiques.

On entreprend d'emblée une induction après un cycle artificiel (Fig. 6) avec 59 ampoules d'HMG du 11 au 28 Avril 1978. Les OTu montent à 131 µg/24 h. On injecte 5000 UI HCG les 30 avril, 3 et 5 Mai 1978. Le décalage thermique a lieu à la 1ère injection de gonadotrophines chorioniques en même temps qu'apparaît une douleur pelvienne. L'examen alors normal ne fait pas modifier le traitement.

Début mai surviennent gastralgies, ballonnement, puis douleurs pelviennes franches avec diarrhée et vomissements. Au 8ème jour post-ovulatoire l'hospitalisation est décidée (Tableau 3). A l'entrée : TA = 10/5, les extrémités sont froides et la langue saburrale. L'abdomen est distendu, tympanique avec matité des régions déclives, circulation collatérale et ombilic déplié. Le périmètre ombilical mesure 88 cm. Au T.V. on note une ascite et un volumineux kyste ovarien gauche de 20 cm environ. La prise de poids a été de 3 kg en une semaine alors que la diurèse a chuté à 300 ml/24 h.

Le bilan biologique est résumé dans le tableau 2 auquel il faut ajouter une polynucléose neutrophile (Tableau 8). Le traitement comporte :

- Sóludactone* 200 mg
- Hydrocortisone 50 mg
- restriction sodée.

Le lendemain on note une légère amélioration, mais malgré l'absence de traduction clinique, sur la radio pulmonaire il existe un comblement du cul de sac pleural gauche. On ramène la dose d'hydrocortisone à 20 mg/j. La diurèse est de 1750 ml. Le jour suivant la patiente se sent mieux malgré la persistance de la distension abdominale.

Données Jours	CLINIQUE				IONOGRAMME SANGUIN							TRAITEMENT			
	P.C. cm	Poids kg	Asc	Diur. ml	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l	Bicarb. mmol/l	Protéi. gr/l	Urée mmol/l	Hémato- crite %	Spiro- lactone mg/j	Cartico. mg/j	Régime hypo sodé	Autres
8 Mai	88	+ 4	+	300	131	4,3	99	23	62	3,32	48	200	40	+	
9 Mai	88	-	+	1750	134	4	100	28	66	2,82	41	200	10	+	Lasilix 20 ng
10 Mai	88	-	+	1900	135	4	103	25	59	1,66	38	200	10	+	
11 Mai	88	-	+	-	140	5 ?	107	29	68	1,99	40	200	10	+	
12 Mai sortie	85	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
16 Mai consult.	80	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	

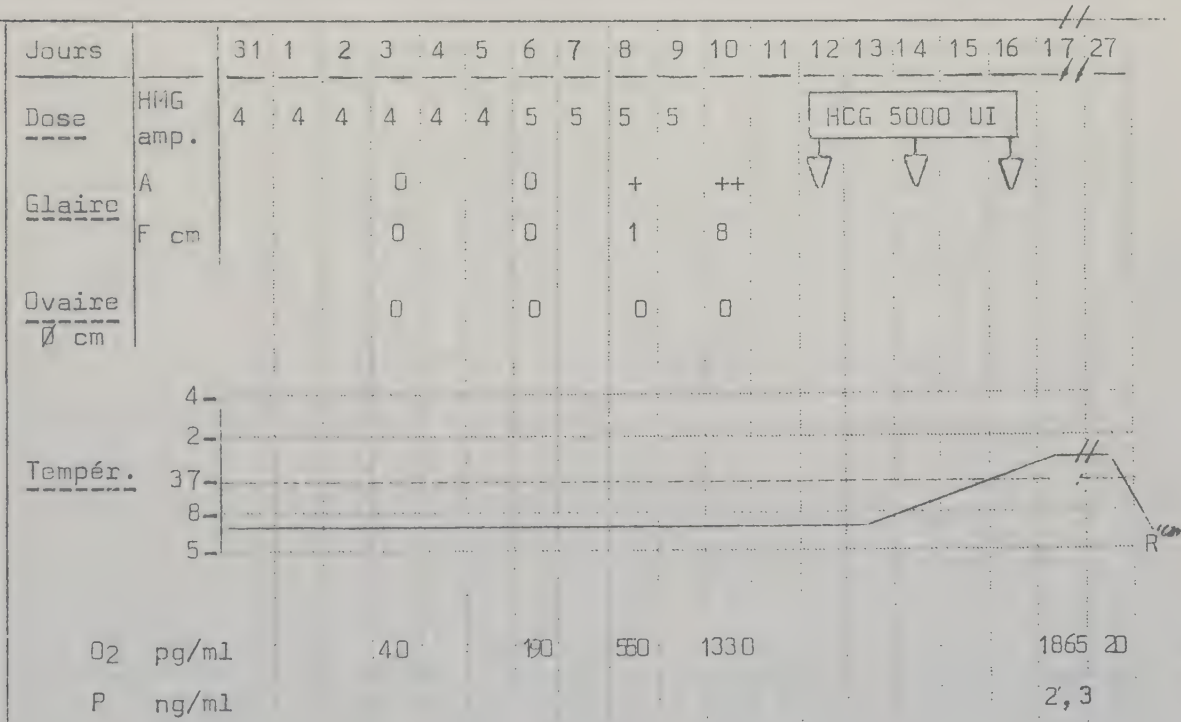
Tableau 3 - Mme DEL... - Evolution sous traitement (Obs. n° 4)

Après 5 jours d'hospitalisation Madame DEL.. quitte le service avec un régime hyposodé simple. L'ascite a disparu, le périmètre ombilical est de 85 cm et il persiste le kyste de l'ovaire gauche. Au 16ème jour post-ovulatoire le périmètre ombilical est à 80 cm, les kystes ovariens ont disparu, mais il n'y aura pas de grossesse.

Une deuxième induction (Fig. 6 bis) est commencée le 21 septembre. Après 51 ampoules d'HMG, O₂ plasmatique monte jusqu'à 2420 pg/ml le 6 octobre alors que le périmètre ombilical est de 77 cm. On injecte 1500 UI d'HCG les 6-8 et 10 octobre 1978. Le décalage thermique survient dès la première injection. L'examen dans les suites est normal, le bilan hormonal confirme l'ovulation, mais les règles surviennent au 14ème jour post-ovulatoire.

Une 3ème cure restera sans succès (Fig. 6 ter).

Fig. 6 ter - Mme DEL.. (Obs. n° 4) - 3e induction - Novembre 1978



Données Jours	CLINIQUE			IONOGRAMME SANGUIN							TRAITEMENT				
	PO kg	Pds kg	Asc	Diurèse m/l	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l	Bicarb. mmol/l	Protéin gr/l	urée m/l	Hémato- crite %	Spirono- lactone mg/j	Soluté macro- moléc.	Anticoa- gulants	Autres
2 Oct.			+	700	128	4,9	-	-	-	-	48	-	-	-	Lasilix* Cortic.
4 Oct.			+	900	-	-	-	-	-	-	-	200	1000	-	Lasilix* 20 mg
5 Oct.			+	2000	136	3,9	96	27	62	2,32	38	400	1000	Héparine 90 mg	-
6 Oct.			+	1250	132	4,7	97	25	63	2,82	40	400	850	-	A. Biotiq. Ponction 900 ml
7 Oct.			+	1100	135	4,7	96	29	71	2,16	40	400	700	-	A. Biotiq
8 Oct.			+	2900	134	4,3	98	24	79	2,82	39	400	700	Calcipar.* 0,6ml	A. Biot
9 Oct.			+	2500	132	4,5	96	29	79	1,66	40	400	350	Calcipar.* 0,6ml	A. Biotiq.
10 Oct.			+	2000	129	4,5	89	26	77	2,66	40	300	-	Calcipar.* 0,6ml	A. Biotiq.
11 Oct.			±	1750	132	4,4	94	27	79	3,15	42	-	-	Calcipar.* 0,4ml	A. Biotiq.
12 Oct.			±	1500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Calcipar.* 0,2ml	A. Biotiq.
13 Oct.			-	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A. Biotiq.

Tableau 4 - Mme PAV.. - Evolution sous traitement (Obs. n° 5)

- Observation n° 5

Madame PAV..., 22 ans, consulte pour stérilité secondaire en mars 1978. Oligoménorrhéique depuis la puberté, elle accouche en août 1975, à 8 mois, d'un enfant mort-né, macéré, de cause inexpliquée. Au moment de la consultation, la patiente est aménorrhéique depuis 13 mois après qu'elle eut pris la pilule pendant 1 an 1/2.

Le bilan montre une courbe thermique plate, un effondrement de FSH et LH mais un taux d'O₂ plasmatique correct (121 pg/ml). On porte le diagnostic d'insuffisance anté-hypophysaire gonadotrope qui est traitée par le Clomid*, sans succès. L'induction de l'ovulation par gonadotrophines (Fig. 7) est prescrite.

Du 2 au 11 septembre 1978, 25 ampoules d'HMG sont utilisées amenant les OTu à 46 µg/24 h., 48 h. avant le début de HCG (3 injections de 2500 UI à 48 h. d'intervalle). Le décalage thermique se produit le 15 septembre prouvant l'ovulation, confirmée sur les dosages hormonaux.

Au 12ème jour post-ovulatoire surviennent ballonnement, douleurs abdominales et hypotension orthostatique alors que se poursuit le plateau thermique. A l'examen il existe de gros ovaires polykystiques et une lame d'ascite. On essaie sans succès un traitement à domicile (Bétamétazone) mais au 17ème jour post-ovulatoire, l'état s'aggrave avec apparition d'une gêne respiratoire. L'hospitalisation est alors décidée. Elle a lieu au 19ème jour du plateau thermique (Tableaux 4 et 8).

A l'entrée (19ème jour post-ovulatoire), la patiente, agitée, est toujours dyspnéique. A l'examen pulmonaire on suspecte un épanchement pleural alors que la distension abdominale est très importante et l'ascite facile à percevoir. Le traitement comprend : Lasilix*, Aldactone* 200 mg et soluté macromoléculaire. L'atteinte pleurale sera confirmée radiologiquement et le traitement associe Aldactone 400 mg/24 h., Héparine 90 mg/24 h., Soluté macromoléculaire 1 l/24 h. Une ponction pleurale revient blanche.

Au 21ème jour post-ovulatoire on procède à une ponction d'ascite qui ramène 900 ml d'un liquide citrin dont l'analyse donne : "rares lymphocytes, rares cellules mésothéliales, liquide trouble - 42 gr/l de protéines".

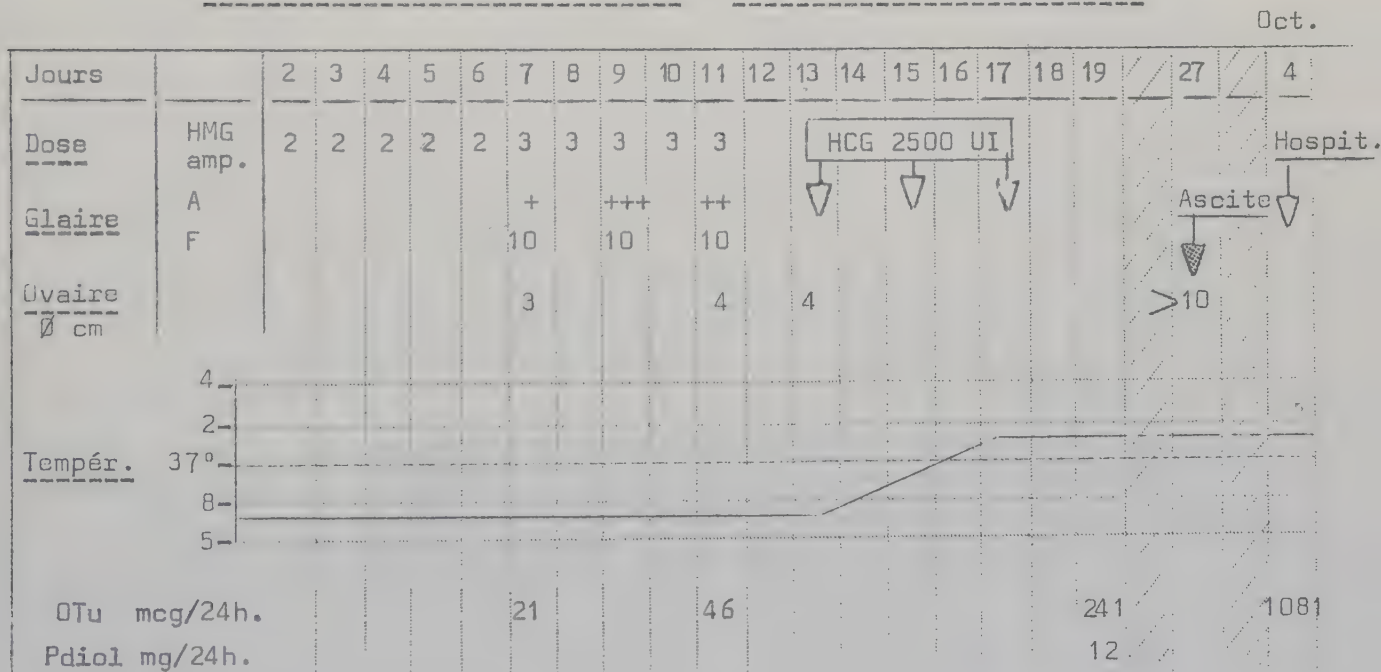
Une température à 38° et la gêne respiratoire majeure font craindre un risque thrombo-embolique. Le thrombo-élastogramme confirme une nette hypercoagulabilité, mais sur les examens biochimiques et l'ECG on écarte l'hypothèse de processus thrombo-embolique. On joue la carte de l'infection surajoutée en prescrivant une antibiothérapie.

Le 4ème jour de l'hospitalisation (23ème jour post-ovulatoire) l'état est stationnaire tandis que le lendemain, la reprise de la diurèse signe l'amélioration et le début de la rémission du syndrome. Le diagnostic de grossesse est confirmé par le dosage des prolans et l'échographie qui apprécie aussi l'importance des kystes ovariens.

Au 6ème jour d'hôpital, à l'examen on perçoit nettement les ovaires polykystiques qui occupent la totalité des deux fosses iliaques. Au 28ème jour post-ovulatoire, l'échographie évoque une grossesse gémellaire qui sera rapidement confirmée. La patiente sort après 14 jours d'hospitalisation.

La grossesse se déroule alors normalement, les kystes ovariens régressant lentement. A 36 semaines, sur alerte de la patiente on fait le diagnostic de mort in-utero d'un des deux jumeaux. Dix jours plus tard Madame PAV... accouche par voie basse d'une petite fille bien portante de 2600 gr., l'autre enfant étant mort-né mais parfaitement constitué.

Fig. 7 - Mme PAV.. (Obs. n° 5) - Induction : Septembre 1978



	Dates	J a n v i e r						F é v r i e r						M a r s	
		24	25	26	29	31	1	2	3	7	14	22	28		
U t é r i n e	Pregnandioli mg/24h.	9,5	14,8	14,9	14,8	16,6	22,8	-	39	-	26	24	30,4	6	33,4
	Pregnanetr. mg/24h.	6,85	11,5	11,5	12,3	10,3	9,3	-	20	-	-	-	-	-	-
	Oestr. Tot. mg/24h.	330	923	923	486	902	1374	-	2069	1839	1186	449	696	765	
	Créatinine mmol/l	6,7	13,8	13,8	9,8	10	13,8	-	11,3	13,2	12,7	9,8	11,9	13	
	Diurèse l/24h.	0,9	1,2	1,2	1,3	1,6	1,4	-	1,5	1,2	1,7	1,4	1,4	1,25	
P l a s m a	Cestradiol pg/ml	-	-	3356	5410	5405	8287	6454	4929	4568	8308	-	12347	8671	
	Progestérone ng/ml	-	-	75,3	58,6	71,7	84,6	106,2	90,9	139,9	75,1	-	109	66	

Tableau 5 : Profils hormonaux (Obs. n° 6)

- Observation n° 6

Madame MON..., 33 ans, consulte en juin 1977 pour stérilité primaire. Réglée à 17 ans, elle utilise une contraception oestropro-gestative pendant 10 ans en raison d'une irrégularité menstruelle avec dysménorrhée mise sur le compte d'une ovarite sclérokystique.

Un traitement au Clomid* d'emblée permet de faire le diagnostic d'insuffisance thécale sévère à l'aide de dosages hormonaux. A l'issue du traitement survient une grossesse qui avorte spontanément à 2 mois. Un nouveau bilan est entrepris qui ne montre rien de plus.

Une induction par le Clomid* et HGG pendant 3 mois n'est pas suivie de grossesse.

Une induction par le Clomid* (50 mg du 1er au 8ème jour du cycle) associé à HMG (2 amp. du 8ème au 12ème jour) et HCG (5000 UI les 13ème et 15ème jours) est commencée le 24 décembre 1978 (Fig. 8). L'ovulation survient le 6 janvier 1979. Au 2ème jour post-ovulatoire on note le développement de kystes ovariens. Dix jours plus tard ceux-ci sont très volumineux, amenant la prescription de Cortancyl* (20 mg/j.). Au 16ème jour post-ovulatoire, la tension abdominale est moindre mais l'apparition d'un point de côté dorsal fait hospitaliser Madame MON.. (Tableaux 5 et 8).

A l'entrée, au 17ème jour du plateau thermique, la distension abdominale est majeure et on perçoit nettement un kyste de l'ovaire droit. Le traitement associe Solumédrol* (40 mg/j.) et Aldactone* (300 mg/j.). Il n'existe pas de signe thoracique mais l'échographie affirme la présence d'une lame d'ascite et montre les kystes ovariens (10 cm de taille) qui refoulent l'utérus.

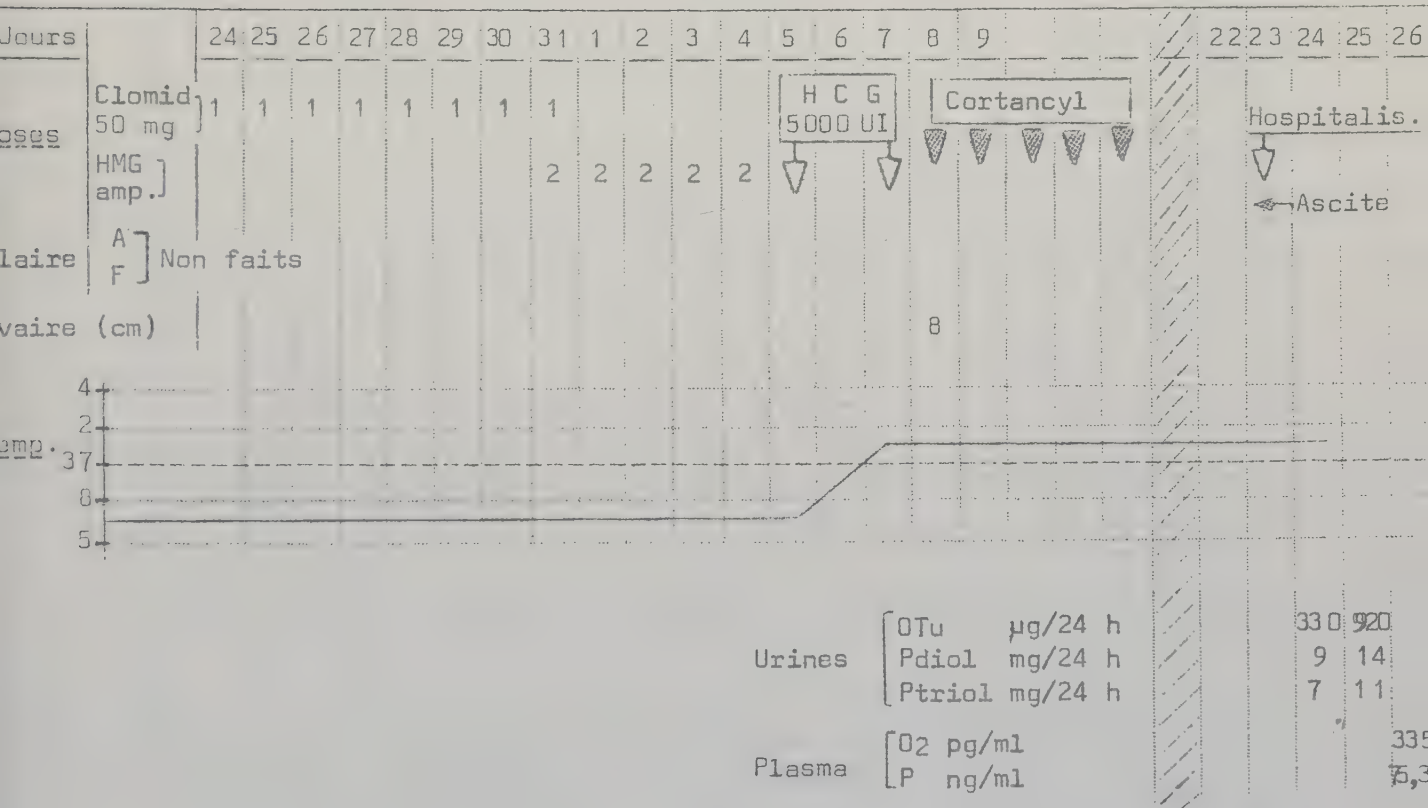
La situation s'améliore rapidement comme le montre un bilan biologique normal au 4ème jour d'hôpital, mais les dosages hormonaux confirment l'hyperstimulation. L'échographie à 5 semaines d'aménorrhée, outre les kystes ovariens volumineux, remarque 2 ou 3 échos intra-utérins. Deux semaines plus tard la régression des kystes est nette à l'échographie qui affirme la grossesse gémellaire.

A 12 semaines d'aménorrhée on entreprend l'ablation chirurgicale des kystes dont l'anatomo-pathologie confirme la nature lutéinique : "A la coupe : zones kystiques et formations arrondies à contours plus ou moins festonnés, jaune vif, correspondant à de multiples corps jaunes.

Histologie : cellules lutéales globuleuses entourant une cavité remplie de liquide hématique. Autour, stroma ovarien dense, riche en cellules conjonctives avec nombreux vaisseaux dilatés et kystiques".

Après une petite menace d'avortement, la patiente quitte le service à 15 semaines d'aménorrhée. La grossesse se déroule normalement jusqu'à la 28ème semaine où elle subit un cerclage tardif. Mais à 29 semaines l'accouchement devient inévitable et on pratique une césarienne pour extraire deux enfants de 1240 et 1200 grammes qui, actuellement, se portent bien.

Figure 8



Mme MON... (Obs. n° 6) Induction : décembre 1978 - Janvier 1979

Données Jours	CLINIQUE				IONOGRAMME SANGUIN							TRAITEMENT			
	P.O. cm	Poids kg	Asc.	Diurèse ml	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l	Bicarb. mmol/l	Protéin gr/l	Urée mmol/l	Hémato- crite %	Spirono lacton. mg/j	Apport liquid.	Diète hydriq.	R. hypo sodé
29 Jan.	-	-	+	340	138	4,5	-	-	-	4,83	48	200	?	?	?
31 Jan.	-	50	+	-	137	3,8	99	35	60	4,98	42	400	0	+	+
1 Fév.	-	-	+	450	134	3,9	97	31	56	7,30	40	400	0	+	+
2 Fév.	81	-	+	400	136	3,7	100	27	57	6,97	35	400	0	+	+
3 Fév.	82,5	49	+	350	131	4,0	98	29	59	6,14	44	400	0	+	+
3 Fév.	-	-	+	350	136	3,7	99	29	62	5,98	44	400	0	+	+
5 Fév.	-	49	+	350	136	4,4	101	27	56	6,14	39	200	0	+	+
6 Fév.	82	-	+	300	135	4,0	102	26	58	6,14	37	200	0	+	+
8 Fév.	-	48,5	+	600	134	4,0	104	27	61	4,65	39	200	0	+	+
10 Fév.	-	47,5	+	1000	135	3,7	102	27	60	3,49	37	200	1000	-	+
13 Fév.	-	46	+	1900	131	3,5	97	25	65	4,0	34	-	1000	-	+

Tableau 6 - Mme PUP... - Evolution sous traitement (Obs. n° 7)

- Observation n° 7

Madame PUP., 24 ans, consulte en février 1978 pour stérilité primaire de 1 an. Comitiale depuis l'âge de 16 ans elle est traitée par Depakine*. Régulée à 15 ans régulièrement tous les 28 jours, elle n'a jamais suivi de contraception.

Le bilan de stérilité révèle une courbe thermique monophasique et des gonadotrophines basses avec un oestradiol plasmatique normal (157 pg/ml).

Un premier traitement par le Clomid* pendant 3 cycles est sans effet. On préconise l'induction par les gonadotrophines. La 1ère cure débute le 23 octobre et, grâce à 10 ampoules d'HMG et 6000 UI d'HCG, une grossesse survient dès ce premier cycle. Celle-ci avorte au 27ème jour post-ovulatoire. Une deuxième cure (Fig. 9) est aussitôt entreprise après un "curage" hormonal. Du 6 au 12 janvier 1979, Madame PUP. reçoit 14 ampoules d'HMG les OTu atteignant 95 ug/24 h. le 13 janvier.

Au 11ème jour post-ovulatoire apparaissent ballonnement abdominal et petite ascite. Le tableau s'aggrave en 48 heures : le poids initial est dépassé de 4 kg, la distension abdominale augmente, le toucher vaginal est très douloureux et les culs de sac sont tendus. L'Aldactone* (200 mg) est prescrite alors qu'il existe des perturbations métaboliques patentes (Tab. 6-7). Au bout de 2 semaines de plateau thermique, les dosages hormonaux urinaires croissent vite. Rapidement s'installe une oligurie qui explique la croissance pondérale (encore + 1 kg). L'hospitalisation est alors décidée.

A l'entrée, au 16ème jour du plateau thermique, l'abdomen est très distendu, météorisé et présente une matité déclive. L'ascite est facilement diagnostiquée, le périmètre ombilical mesure 81 cm. La radio pulmonaire est normale. Le profil biologique est peu perturbé mais l'oligurie persiste. A l'échographie, outre les kystes, on remarque un petit écho fundique intra-utérin. Le traitement est à base d'Aldactone* et de diète hydrique. Les prolans urinaires sont positifs.

Au 20ème jour du plateau thermique, alors que l'oligurie se maintient au même niveau, on ne peut parler d'amélioration d'autant plus que le périmètre ombilical s'accroît (82,5 cm). Au 24ème jour post-ovulatoire l'amélioration n'est pas perceptible à l'échographie puisque les kystes ont augmenté de volume. La grossesse débutante est confirmée et correspond à l'âge gestationnel (5 semaines).

Tableau 7 : Obs. n° 7 : évolution du ionogramme urinaire

Iono Date	Diurèse ml/24h.	Na mmol/24h	K mmol/24h	Cl mmol/24h	Urée mmol/24h
1 Février	450	45	38	30	134,5
2 Février	400	37	28	9	222,4
3 Février	350	36	30	4	217,5
4 Février	350	31	29	6	232,4
5 Février	350	26	26	10	232,4
6 Février	300	28	28	18	185,9
9 Février	600	60	26	73	129,5
10 Février	1000	89	36	76	190,9
13 Février	1900	146	65	129	381,8

Tableau 8 : Numérations en cours d'hyperstimulation

Observation n°	<u>4</u> (4e)	<u>5</u> (15e)	<u>6</u> (27e)	<u>7</u> (15e)
Hématies (millions/mm3)	5,5	5,240	3,61	4,180
Hémoglobine (gr/100ml)	16	14,7	9,4	13,4
Hématocrite (1 %)	46,4	48	29,6	42
Leucocytes (milliers/mm3)	16,5	21,4	15	14
Polynucléaires (%)	91	84	90	89
Lymphocytes (%)	8	12	5	9
Monocytes (%)	1	4	5	2
Plaquettes (milliers/mm3)	302	-	460	-

(...) Jour de la numération.

Voila en résumé nos 7 observations :

- La 1ère illustre une erreur diagnostique (c'était il y a plus de 10 ans).
- La 2ème et la 3ème, bien que séparées de plusieurs années, concernent toutes deux une hyperandrogénie mais utilisent des méthodes de surveillance différentes.
- La 4ème s'adresse à une insuffisance anté-hypophysaire congénitale.
- La 5ème et la 7ème ont retenu notre attention par l'intensité de leur symptomatologie.
- La 6ème prête lieu à une abondante discussion sur les attitudes thérapeutiques.

Chapitre III

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Bien que peu fréquent ce syndrome mérite d'être connu afin de prévenir la survenue d'une complication irréversible ou pour ne pas se laisser abuser par un tableau qui, initialement, peut paraître inquiétant, mais de bon pronostic en général.

I - Généralités

A - HISTORIQUE

Dès 1942 RYDBERG (276) publie le 1er cas de laparatomie pour accident aigu compliquant une induction par les gonadotrophines sériques et les gonadotrophines chorioniques. Le tableau simule une appendicite perforée. On découvre un épanchement séro-sanguinolent, deux tumeurs polykystiques des ovaires, chacune de la taille d'une orange, non rompues. Après résection ovarienne partielle, on assiste, dans les suites de l'intervention, au développement d'une grossesse.

En 1951 GOTZSCHE (122) essuie le 1er cas de décès maternel : il concerne une femme de 28 ans, traitée pour aménorrhée secondaire et dont l'état nécessite une laparotomie 6 jours après la fin du traitement. Là encore on trouve un hémopéritoine important avec des ovaires polykystiques nécrotiques. La patiente décède le lendemain de l'intervention.

En 1958, alors que GEMZELL obtient le 1er succès à l'aide de HPG et HCG, FIGUEROA-CASAS (91) enregistre le 2ème cas mortel. Sa patiente développe après la dernière injection d'HCG (45.000 UI en tout !) un syndrome abdominal aigu associant troubles digestifs et développement de tumeurs pelviennes. Le traitement médical entraîne une certaine stabilisation, mais au 15ème jour, devant l'aggravation importante de l'état général on entreprend une laparotomie. De la cavité péritonéale on extrait 3,5 l. de liquide sâle et deux grosses tumeurs ovariennes kystiques et nécrotiques qui masquent un utérus très congestif. La patiente meurt le lendemain en anurie.

En 1961 P. MÜLLER (223) recense 59 cas graves d'hyperstimulation pour les 21èmes Assises françaises de gynécologie.

En 1962 LUNENFELD (194) enregistre la 1ère grossesse à l'aide de HMG et HCG. Mais, dès 1964, PASETTO et MONTANINO (242), suivis de près par NEUWIRTH, VANDE WIELE et TURKSOY (231) signalent avec cette association le développement de volumineux kystes ovariens.

En 1965 MOZES (221) publie deux cas de thrombose vasculaire consécutifs à l'usage thérapeutique des gonadotrophines. Une des deux patientes décèdera de cette complication.

En 1969 LUNENFELD et RABAU proposent une classification définissant les degrés de sévérité du syndrome.

B - DEFINITION

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne regroupe l'ensemble des manifestations cliniques, biologiques et anatomiques créées par une stimulation excessive des ovaires lors d'une induction artificielle de l'ovulation.

S'inspirant de la classification élaborée par LUNENFELD et RABAU, L'O.M.S. en 1973, définit trois stades :

- Stade I ou léger qui nécessite une surveillance clinique sans sanction thérapeutique.
- Stade II ou modéré qui mérite une surveillance étroite et souvent un traitement à domicile.
- Stade III ou sévère qui impose l'hospitalisation en milieu spécialisé pour surveillance intensive et thérapeutique d'urgence.

C - FREQUENCE

Variable selon les produits employés :

- Le cyclofénil, la bromocriptine et le LH-RH n'entraînent jamais d'hyperstimulation ovarienne.

- La séquence HMG-HCG est une bonne pourvoyeuse de ce syndrome :

. Ellis & Williamson (77) sur 322 cycles chez 77 femmes obtiennent :

16 hyperstimulations modérées (5 % des cycles) chez 11 femmes (14,3 % des patientes).

2 hyperstimulations sévères (0,62 % des cycles) chez 2 femmes (2,6 %). (cf. Tableau n° 9).

Tableau 9

Fréquence des hyperstimulations
par gonadotrophines

Auteurs	Nbre cycles traités	% hyperstim. modérées	% hyperstim. graves
Brown et al. (1969)	222	3,2	?
Caspi et al. (1974)	343	6,0	1,2
Ellis et Williamson (1975)	322	5,0	0,6
Spadoni et al. (1974)	225	4,4	1,8
Thompson & Hansen (1970)	2798	?	1,3
Lunenfeld et al. (1977)	1897	3,0	0,36

- Ces chiffres sont en accord avec ceux publiés par Lunenfeld (194) qui ne tiennent pas compte du stade I. En l'incluant, Jewelewicz (159) obtient une fréquence de près de 30 % des cycles stimulés.

- Le citrate de clomiphène n'est pas exempt d'accident : sur 8029 patientes recensées, KISTNER (169) retient 13,5 % d'accidents de toute nature, les cas sévères étant malgré tout plus rares.

II - Etiopathogénie

A - RESPONSABILITE DES GONADOTROPHINES

1°/- Identification des gonadotrophines :

- POLISHUK et SCHENKER (248) procédant à des expérimentations sur la lapine ont montré que :

- L'administration massive d'oestrogènes (Destrone), ou de Progestérone ou des deux réunis ne détermine pas la survenue d'hyperstimulation ovarienne.
- La réaction est proportionnelle à la dose d'HMG administrée.

- Les expériences de THIEBLOT et SIMONNET (331) sur le même animal aboutissent aux mêmes conclusions, mais par l'emploi d'HCG.

- MÜLLER (223) montre que la majorité des accidents survient après la succession de gonadotrophines à effet FSH par des gonadotrophines à effet LH.

- Les préparations pures de LH (158) ne déterminent pas d'hyperstimulation, pas plus que les préparations pures de FSH (77).

- L'ovulation est indispensable à la survenue du syndrome puisque en clinique on joue sur ce phénomène pour prévenir les hyperstimulations, avec succès.

- De même, la présence de FSH et LH est indispensable pour déterminer la maturation folliculaire (330).

On peut donc affirmer que le syndrome d'hyperstimulation résulte de la succession de gonadotrophines à effet FSH et de gonadotrophines à effet LH.

Tableau 10

Elimination oestrogénique au 6ème jour (mcg/24h.)	Nombre de cycles	Hyperstimulations	
		modérées	sévères
< 50	14	0	0
50 à 100	24	0	0
101 à 150	14	1 (7,1 %)	0
151 à 250	16	5 (31,3 %)	0
> 250	8	4 50,0 %)	2 (25 %)

Rapport entre le taux d'élimination urinaire des oestrogènes au 6e jour d'induction et la fréquence d'hyperstimulation (77).

2°/- Il s'agit d'un surdosage de gonadotrophines :

- L'importance de la réaction ovarienne est proportionnelle à la dose de gonadotrophines (248-331).

- Dans les môles hydatiformes :

- . Les kystes fonctionnels résultent d'une hypersécrétion d'HCG (223).
- . Il peut y être associé une ascite (44).

- Le taux et la sévérité des complications des inductions croissent avec le taux préovulatoire des oestrogènes (Tableau 10) (77-332) qui est lui, sous la dépendance des gonadotrophines (330).

- La fréquence des grossesses multiples est plus importante dans les cas d'hyperstimulation ovarienne.

On peut donc conclure que l'hyperstimulation est bien due au surdosage des gonadotrophines.

B - LES CONSEQUENCES DU SURDOSAGE DES GONADOTROPHINES

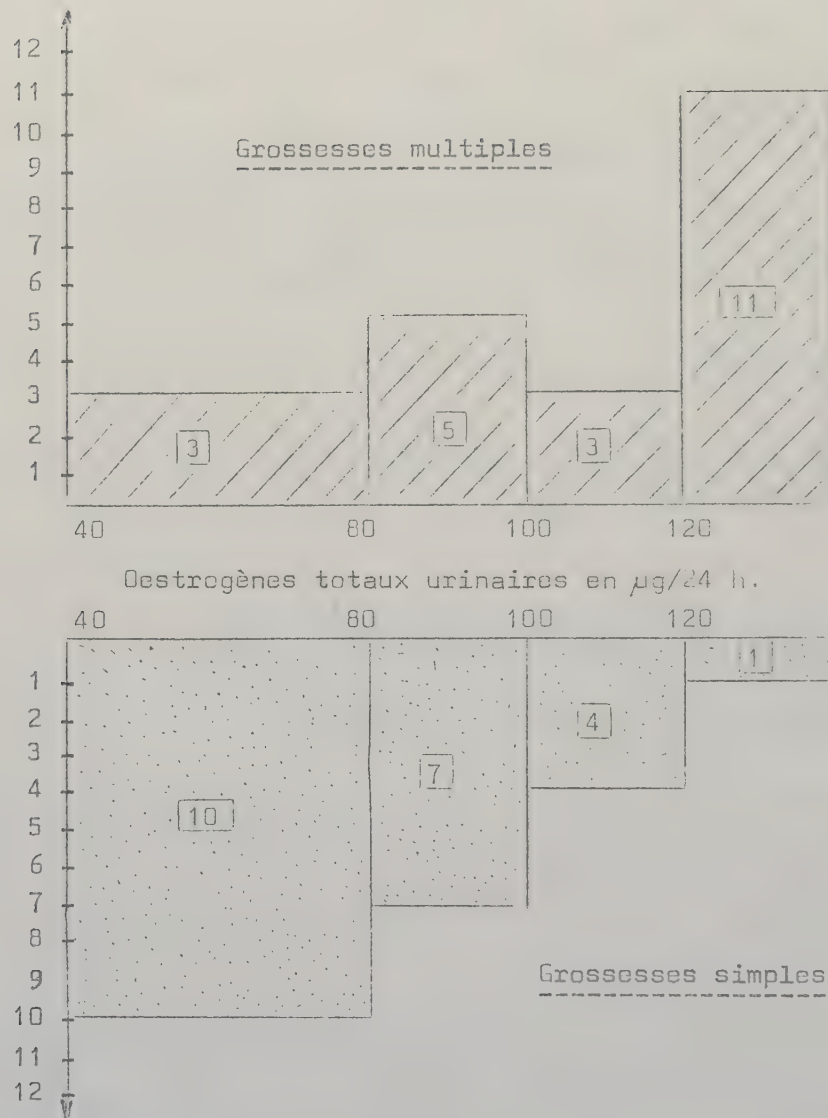
1/- L'hypertrophie polykystique des ovaires :

Toutes les hyperstimulations qui ont nécessité une laparotomie ont conduit à une même description des ovaires, nous reprendrons celle d'Esteban-Altirriba (83).

- Macroscopiquement :

Les ovaires sont très augmentés de volume pouvant atteindre celui d'une tête d'enfant. La surface apparaît bosselée, de couleur blanchâtre, bleu violacé ou gris rougeâtre avec des petites taches hémorragiques et de nombreux kystes et cavités kystiques. On trouve aussi des fissures et des ulcérations d'où s'écoule un liquide séro-sanguinolent. En coupe ces tumeurs sont molles, friables et oedémateuses. Elles donnent l'impression d'un grand hématome contenant plusieurs corps jaunes à parois festonnées, d'épaisseur variable et des kystes d'un diamètre plus petit.

Figure 10



Fréquence des grossesses simples et multiples
en fonction de l'élimination des oestrogènes totaux urinaires
 (D'après Lunenfeld - 194)

- Au microscope :

Existence de formations kystiques dont les limites sont parfois très difficiles à préciser. Ces kystes sont formés de cavités revêtues d'une membrane plissée, constituée par de grosses cellules lutéiniques dont l'aspect histologique est normal. La partie centrale de ces volumineux corps jaunes hémorragiques est constituée par un territoire d'hémorragie ou même de nécrose hémorragique qui remplit toute la cavité kystique. Le stroma ovarien est très large et oedémateux avec de multiples hémorragies. L'ensemble prend l'aspect d'une "apoplexie ovarienne".

Enfin MÜLLER remarque que tous les kystes ne sont pas lutéinisés au même degré et que certains conservent une structure folliculaire (223).

2/- L'ovulation multiple :

Ce phénomène apparaît très clairement à travers la figure 10 empruntée à LUNENFELD (194). (Voir ci-contre).

3/- Les épanchements liquidien :

a)- Les expériences de DAVIS (66) utilisant l'albumine marquée, de PAPPAS et BLANCHETTE (241) avec les particules colloïdales, de POLISHUK et SCHENKER (248) ainsi que l'analyse chimique et biochimique (117-356) démontrent que le liquide de ces épanchements résulte d'une transsudation.

b)- L'extrapéritonisation des ovaires, leur persistance kystique après résorption de l'ascite, mais leur présence indispensable, même après ablation de l'utérus (248) prouvent qu'ils sont à l'origine de cette transsudation, mais pas par un phénomène de compression mécanique locale.

c)- L'oedème majeur du stroma ovarien, des uretères (288) ou de l'utérus (223) font supposer l'existence d'un facteur biochimique local responsable de l'augmentation de perméabilité capillaire.

d)- S'agit-il des oestrogènes ?

Les oestrogènes sont capables d'augmenter la perméabilité capillaire (49-241), mais n'ont jamais pu provoquer d'ascite (248) ni même augmenter de façon importante la perméabilité capillaire (289). Seraient-ce les taux très élevés des oestrogènes intra-kystiques de l'ovaire, sans commune mesure avec les taux plasmatiques, qui seraient responsables (80) ?

e)- S'agit-il de la prolactine ?

YUEN et coll. (356) s'appuyant sur les faits que :

- . un taux élevé de prolactine est associé à un taux élevé d'oestrogènes,
- . que la caduque peut délivrer de la prolactine,
- . qu'il existe des taux élevés de prolactine dans les épanchements des syndromes d'hyperstimulation (mais moindres que dans le plasma),
- . que la prolactine affecte la perméabilité de certaines membranes biologiques (membrane amniotique humaine entre autres),
- . qu'oestrogènes et testostérone interviennent dans le transport de prolactine au niveau des reins et des surrénales de rat,

suggèrent que la prolactine intervient dans la génèse des épanchements liquidiens du syndrome d'hyperstimulation. Les inhibiteurs de la prolactine empêchent-ils la constitution d'épanchements péritonéal et pleural ? personne ne l'a encore démontré.

f)- S'agit-il des prostaglandines ?

Le rôle des prostaglandines dans la perméabilité capillaire, sur les muscles lisses (25), dans le mécanisme de l'ovulation (110-330), l'effet de l'indométacine (inhibiteur de la synthèse des prostaglandines) dans l'hyperstimulation expérimentale (294) permettent de penser qu'elles peuvent jouer un rôle dans la constitution d'épanchements liquidiens. Il reste à essayer de les doser dans de telles circonstances.

g)- S'agit-il de l'Histamine ?

L'histamine peut jouer un rôle dans l'augmentation de la perméabilité capillaire (109-174) ; mais l'absence de complexes antigènes-anticorps à partir d'hormones immunogéniques (175) ou d'augmentation dans le sang périphérique d'histamine ou de mastocytes semble infirmer cette hypothèse. Il se pourrait qu'interviennent d'autres amines (sérotonine, bradykinine) (109).

En conclusion, la constitution d'épanchements liquidiens au cours du syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave résulte d'une augmentation importante et brutale de la perméabilité capillaire locale. Son mécanisme détaillé n'est pas encore élucidé, mais un médiateur chimique situé au niveau de l'ovaire en est responsable.

Ces épanchements liquidiens résulteraient-ils de l'exagération du processus physiologique de captation de l'ovocyte par drainage d'un courant de sérosité dont il existe normalement un accroissement lors de l'ovulation (110-129) ?

Ceci n'est pas prouvé.

4/- Le retentissement hydro-électrolytique :

a)- La fuite liquidienne vers les espaces extra-vasculaires crée une hypovolémie intravasculaire qui retentit sur le rein en provoquant la sécrétion d'aldostérone. Il en découle (71-159) :

- une réabsorption d'eau et de sodium par le tube proximal à l'origine d'une oligurie.
- L'oligurie crée une réabsorption d'urée par le tube proximal mais pas celle de la créatinine (non réabsorbée dans le tube proximal). Il y a dissociation des taux plasmatiques de l'urée et de la créatinine.
- L'hypertrophie ovarienne, l'ascite et l'hypovolémie stimulent la sécrétion d'aldostérone qui agit sur le tube distal où la natriurèse ne permet pas d'échanger les ions Na^+ contre les ions K^+ et H^+ qui s'accumulent ; il y a tendance à l'hyperkaliémie et à l'acidose. Ce mécanisme jouerait un rôle lors de la restauration de la volémie, en épargnant le sodium. On explique ainsi, à cette période d'évolution du syndrome, la régression de l'ascite avec constitution d'oedèmes périphériques (297).

b)- Effets des hormones sur l'équilibre hydro-électrolytique (356) :

- La progestérone facilite la natriurèse.
- Destrogènes et testostérone facilitent la rétention hydrosodée dans les espaces interstitiels.

- La prolactine peut jouer un rôle dans les échanges hydro-électrolytiques.
- Les oestrogènes agissent directement sur la réabsorption tubulaire du sodium.
- Il existe des interférences entre prostaglandines et Aldostérone (194).

5/- Les conséquences sur la crase sanguine :

- L'hypovolémie par transsudation plasmatique crée une hémocentration et une hyperviscosité sanguine (221) ainsi qu'une augmentation du nombre des plaquettes (245).

- Il y a modification des propriétés plaquettaires, en particulier hyperadhésivité et hyperagréabilité (100) causées par les modifications électrolytiques (baisse du magnésium)(74) et les modifications de la lécithine (148) sous la dépendance des oestrogènes.

- Il existe aussi une augmentation des facteurs V et VIII (100) du fibrinogène, de la profibrinolysine et des inhibiteurs de la fibrinolyse (245).

- Enfin, la progestérone diminue le tonus veineux (108).

Tous ces facteurs participent à l'hypercoagulabilité sanguine.

6/- Les troubles digestifs :

Ils peuvent être mis sur le compte de l'inondation hormonale (nausées, vomissements) qui survient lors de l'hyperstimulation. Cependant on ne peut écarter la possibilité de retentissement des modifications ioniques ou d'action directe du médiateur chimique responsable de l'augmentation de perméabilité vasculaire (prostaglandines, histamine ou autre).

C - LES FACTEURS FAVORISANTS

La survenue d'accident d'hyperstimulation pour des doses très variables et parfois considérées comme minimales de gonadotrophines conduit à rechercher des éléments susceptibles de favoriser les réactions ovariennes violentes.

1/- Les produits inducteurs :

a)- La composition des préparations de gonadotrophines HMG :

- CROOKE (62) pense que les préparations à rapport élevé de FSH/LH créent moins d'hyperstimulation.

- NEALE et BETTENDORF (227) trouvent un lien entre la fréquence des hyperstimulations et un rapport élevé (supérieur à 5) ou faible (inférieur à 0,1) de FSH/LH de la composition des produits utilisés.

- D'autres enfin (154-192) ne trouvent pas de lien de cause à effet entre la fréquence des hyperstimulations et la composition des ampoules d'HMG.

b)- Le protocole d'induction par les gonadotrophines :

- L'emploi de doses fixées à l'avance selon un protocole rigide est source d'hyperstimulation (297-332). Ceci est confirmé par l'intérêt de l'adaptation des doses à chaque cas individuel à partir de la surveillance oestrogénique de l'induction pour la prévention des complications (28-145-194-311).

- Les doses d'HCG : le taux d'hyperstimulation est plus faible si les doses sont supérieures à 25.000 UI ou inférieures à 5000 UI (297-332) mais dans ce dernier cas l'ovulation est plus rare et l'induction inefficace.

- La superposition des injections d'HMG et d'HCG est source d'hyperstimulation (332) (Voir tableau ci-après).

Tableau 11 : Incidence du chevauchement de HMG et HCG
(2 ampoules HMG par jour)

	9 jours		9-12 jours		12 jours	
	Avec	Sans	Avec	Sans	Avec	Sans
Nbre de patientes	172	344	212	140	102	52
Nbre de cycles traités	237	526	314	225	123	65
Sd d'hyperstimulat. en cycles	3	4	10	1	5	1
Sd d'hyperstimulat. en % des cycles	1,3	0,8	3,2	0,4	4,1	1,5

c)- Avec le citrate de clomiphène :

La survenue d'hyperstimulation est favorisée par :

- la répétition successive des cures (169-194)
- la durée des cures et la dose totale délivrée (169-194-225-305-316)
- l'association d'HMG (136-155).

2/- Les étiologies des stérilités :

Les patientes appartenant au Groupe I de l'OMS (194) c'est-à-dire aménorrhéïques avec bas niveau de gonadotrophines endogènes et défaut d'activité oestrogénique, sont moins sujettes à l'hyperstimulation que les patientes appartenant au Groupe II (comportant des troubles variés des règles, avec taux de gonadotrophines endogènes dans les limites de la normale et signes d'activité oestrogénique (47-194-332) (Cf. Tableau N° 12)

	Nombre cycles traités	Hyperstimulat. modérées (%)	Hyperstimulat. sévères (%)
Groupe I	621	5,5	0,6
Groupe II	784	10,8	1,2

Tableau 12 : Fréquences de hyperstimulations selon l'étiologie
(d'après Schenker - 297)

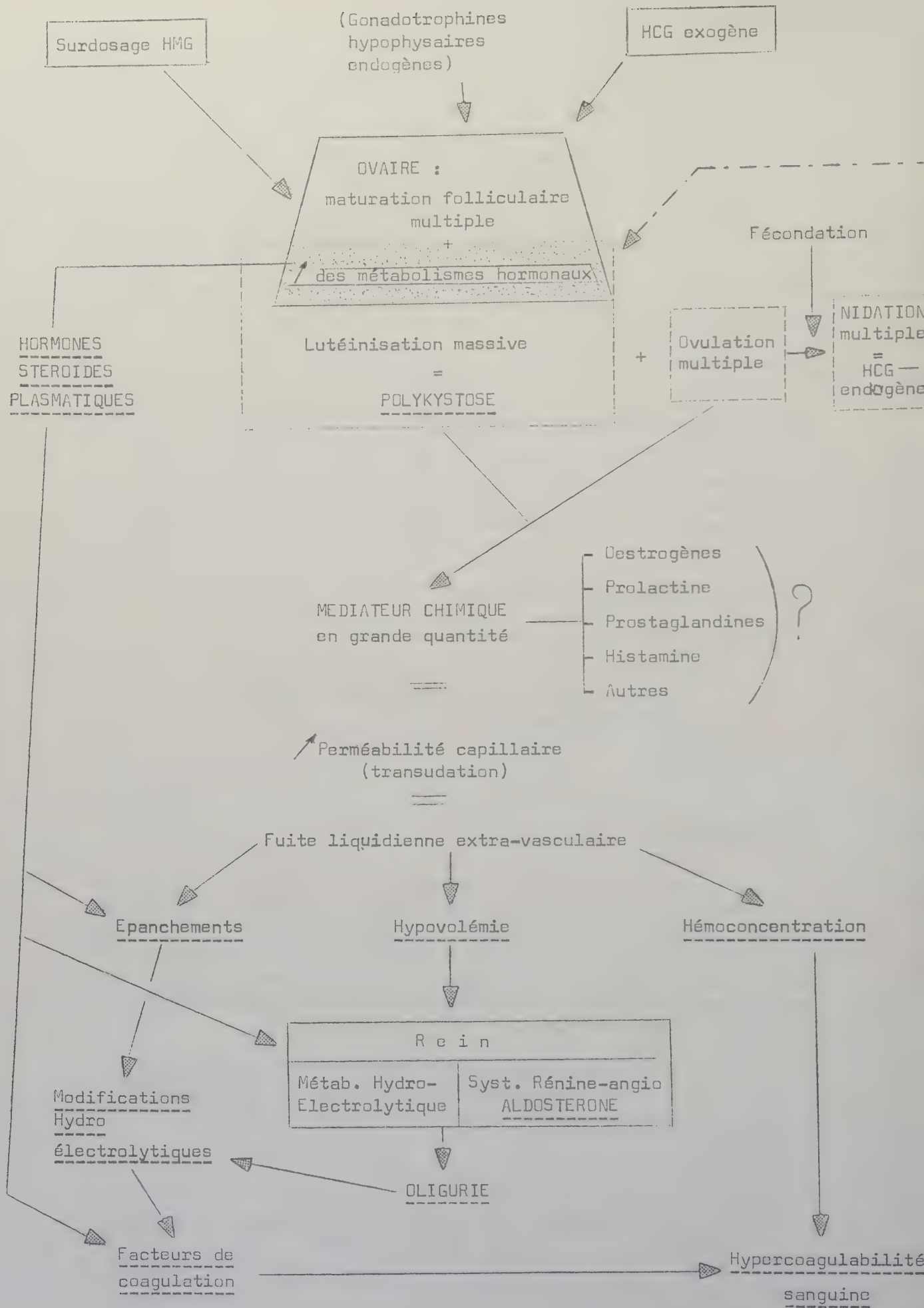


Figure 11

Ceci rejoint la plus grande fréquence des hyperstimulations en cas de dystrophie polykystique (131-263) des ovaires où il existe une sécrétion endogène de LH, oestrogènes et androgènes (277).

3/- La survenue de grossesse contribue au développement ou à l'aggravation d'un syndrome déjà révélé, par l'action des HCG endogènes sur les ovaires hyperstimulés. Pour HACK (133) la fréquence des hyperstimulations sévères est de 6 % en cas de grossesse et TYLER, cité par Schenker (297), retrouve un signe quelconque d'hyperstimulation dans 50 % des cycles traités avec succès. SCHENKER (297) et CASPI (47) abondent dans ce sens en pensant que le succès d'une induction est lié à un "degré minimal d'hyperstimulation biochimique".

4/- Les "facteurs individuels" ont été invoqués dans la genèse d'hyperstimulation (22-47).

D - CONCLUSION : Schéma physiopathologique proposé (Figure 11)

Le primum movens réside dans le surdosage de HMG qui crée une maturation folliculaire excessive source d'une hyperoestrogénie, en particulier.

1/- Le déclenchement de l'ovulation par HCG induit :

- Ovulation multiple qui en cas de fécondation et de nidation sera source endogène d'HCG qui stimule à nouveau l'ovaire hypersensibilisé.
- Lutéinisation massive du tissu folliculaire à l'origine d'une hypersécrétion stéroïdienne.
- Libération massive d'un médiateur chimique responsable d'une augmentation de la perméabilité capillaire.

2/- Il en résulte :

- des épanchements extra-vasculaires d'un transudat plasmatique (ascite hydrothorax) ;
- une hypovolémie qui retentit sur la fonction rénale. (ces deux facteurs modifient l'équilibre hydroélectrolytique du plasma);
- une hémococoncentration.

3/- L'excès d'hormones stéroïdes circulantes possède ses propres actions :

- sur la fonction rénale
- sur le métabolisme hydroélectrolytique
- sur les facteurs de coagulation (en synergie avec les modifications ioniques).

4/- Hémoconcentration et augmentation des facteurs de la coagulation créent le risque thrombo-embolique.

Une inconnue demeure : quelle est la nature du médiateur chimique responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire ?

III - Etude clinique

A - LA SYMPTOMATOLOGIE

Elle est très variée, et, si certains symptômes orientent d'emblée vers la sphère génitale, d'autres, trompeurs, peuvent être source d'hésitation ou même d'erreur diagnostique.

1/- Sur le plan clinique :

a)- Les signes d'appel :

Ils apparaissent dans des délais variables, mais en général dans les 3 à 6 jours qui suivent la dernière injection d'HCG (80-221-308-339). Néanmoins ils peuvent survenir plus précocément dans les 24 h. qui suivent HGC (117) ou le jour même (148). Exceptionnellement ils apparaissent avant l'injection d'HCG (117). A l'inverse, le début des symptômes peut être plus tardif et ne se révéler qu'après 10 jours (356).

- La pesanteur ou la gêne abdominale est en général le premier symptôme ressenti (80-117-221-339-297). Elle est d'intensité variable et évolue assez rapidement vers :

- une tension douloureuse avec gonflement abdominal (80-117-148-221-297-308-339-356) qui gênent considérablement la patiente et motive le plus souvent la consultation.

- L'apparition de signes gastro-intestinaux signe l'aggravation du tableau (80-100-117-148-297-308-339). A partir d'un certain stade on les retrouve constamment : il s'agit de nausées, vomissements, gastralgies ou diarrhées qui ne présentent aucun caractère particulier.

- La prise de poids est constante (80-117-100-297-308-356) mais en général mal appréciée. Elle permet de suivre l'évolution des symptômes et, son importance est fonction de la gravité : de 1,5 kg à 9 kg (80). La vitesse de la prise de poids est parfois impressionnante, pouvant aller jusqu'à 3 kg en 4 jours (80-100-339-356).

- L'apparition d'œdèmes est moins constante, prédominant sur l'hémitrunc inférieur, y compris les jambes, ou, à l'inverse, au niveau des yeux (117).

- L'oligurie se rencontre aussi, mais plus rarement (110-117-308-339) de même qu'

- une gêne respiratoire (80-100-117-308-356) parfois accompagnée de point de côté.

- Des malaises ou syncopes ne sont pas exceptionnels (100-116-339).

- Des signes orientant vers une thrombose vasculaire peuvent se rencontrer (221).

- Parfois des signes neurologiques d'importance très variable révèlent d'emblée un tableau inquiétant (148-221).

b)- Les signes d'examen :

L'apparition de chacun des symptômes mentionnés doit mener à un examen clinique très soigneux.

- L'appréciation de l'état général oriente déjà vers l'intensité du syndrome : l'asthénie, la fatigue, le faciès, la coloration des téguments et l'angoisse ou l'agitation seront notés au premier abord. La température est en général normale (117).

- L'examen cardio-vasculaire soit est normal soit oriente vers une hypovolémie par l'association hypotension, tachycardie (100-117-297-339). L'auscultation cardiaque est normale (308). Il est important de palper les pouls périphériques à la recherche d'obstruction artérielle (297).

- L'auscultation pulmonaire peut être perturbée avec des signes d'épanchement ploural (matité, silence auscultatoire qui peut être unilatéral (et prédominant à droite (100) ou bilatéral (308). Son étendue sur le champ pulmonaire est variable. On appréciera son retentissement sur la fonction pulmonaire : tachypnée, cyanose (80).

- L'examen abdominal est un temps capital (80-117-148-221-297-308-339-356). La distension abdominale est parfois flagrante avec voussure de la paroi, déplissement de l'ombilic, circulation collatérale. Elle prédomine dans la moitié inférieure (hypogastre) et peut se révéler asymétrique, évoquant des formations tumorales sousjacentes. Elle est appréciée par la mesure du périmètre ombilical qui se trouve quelquefois très augmenté [12-15 cm (117)].

La palpation prudente et douce de l'abdomen confirme les données de l'inspection et peut apprécier, si la tension n'est pas trop importante, la consistance et le volume des tuméfactions pelviennes (297).

La percussion et la présence d'un signe du flot signent une ascite (80-100-117-148-221-297-308-339-356). Son abondance est très variable et peut atteindre 6 voire même 12 litres chez une seule patiente (339).

- Les touchers pelviens seront pratiqués avec une extrême douceur en raison de la douleur provoquée et du risque de rupture des kystes (117) ; en pleine phase aiguë d'épanchement péritonéal, hormis la tension des culs de sac par l'ascite, ils ne permettent pas toujours de percevoir et les kystes ovariens et l'utérus. Lorsque la tension diminue ils autorisent l'appréciation du volume et de la consistance de kystes parfois énormes [15 cm (117)].

- L'examen se termine par la mesure du poids de la patiente.

Si l'examen le nécessite, on procède à des explorations para-cliniques qui ont pour but de confirmer certains symptômes ou d'apprécier, sur des bases objectives, le retentissement du syndrome.

2/- Les examens paracliniques :

α) Biologiques :

a)- Le ionogramme sanguin (297) chiffre les perturbations électrolytiques :

. L'hyperkaliémie (80-100-339) peut atteindre des niveaux alarmants, (6,5 mmol/l).

. L'urée sanguine monte rarement très haut (308-339), citons cependant les mmol/l de la patiente de Figueroa-Casas (91).

. L'hyponatrémie évolue inversement par rapport à la kaliémie (117) tout comme les bicarbonates.

. L'hypoalbuminémie est variable (80-100-339).

b)- Le ionogramme urinaire est moins important.

Outre l'oligurie qui peut être majeure = 60 ml (117) il existe dans les formes sévères une hyponatriurèse (100) et une baisse de l'élimination uréique.

c)- La numération-formule sanguine :

signe l'hémoconcentration (100-221-297-308-339-356) par la mesure de l'hématocrite (jusqu'à 58 %), de l'hémoglobinémie (jusqu'à 186 g/l) et note une polynucléose constante (100-117-356).

B/- L'exploration de la coagulation :

peut être perturbée (80-221) ou non (100-245-308-339) appréciée par le temps de coagulation, le dosage du fibrinogène, la numération des plaquettes et l'étude de leurs propriétés d'agrégabilité et d'adhésivité, ou, par des examens très spécialisés : dosage des facteurs V et VIII, des inhibiteurs de la fibrinolyse, test de génération de la thromboplastine, thrombo-élastogramme. Il n'y a de modifications que dans les formes sévères (245).

X/- Biochimie hormonale :

a)- Les hormones stéroïdiennes :

L'excès des gonadotrophines à l'origine du syndrome d'hyperstimulation provoque une augmentation de la synthèse des stéroïdes ovariens, ainsi :

- dans le sérum oestrone (O_1), oestradiol 17β (O_2), 17 hydroxy-progesterone (17 OH-P), progesterone (P), testostérone (T) et les delta-5-stéroïdes sont tous augmentés (293-356). La testostérone l'est plus que dans les cycles induits non compliqués (304-360). La progesterone et ses métabolites atteignent des taux équivalents à ceux du 2ème et 3ème trimestre de la grossesse.

- Dans les urines (62-105-194-204) on remarque une élimination excessive des oestrogènes totaux, de l'oestriol, du prégnañdiol, du pregnanetriol, de l'androstérone et des 17-hydroxy- corticostéroïdes. L'élimination des oestrogènes totaux est proportionnelle à la sévérité du syndrome (63).

- La stimulation excessive des ovaires semble favoriser la synthèse stéroïdienne par la voie Δ_5 (199).

b)- Les autres hormones :

- Les prolans urinaires ou le taux sérique d'HCG β (356) suivent l'évolution d'une éventuelle grossesse et de sa multiplicité.

- L'aldostérone est constamment augmentée dans les hyperstimulations importantes (80-100).

- La prolactine croît également (356).

δ /- Explorations radiologiques :

- La radiographie pulmonaire permet de confirmer le diagnostic d'épanchement pleural, d'apprécier son volume et sa répartition (uni ou bilatérale (80-100-117-297-308-356)).

- L'artériographie pourra être entreprise pour apprécier le siège et l'étendue d'une thrombose (121-148).

ϵ /- Autres examens :

- L'ultrasonographie :

. Permet de suivre l'évolution des kystes, de confirmer le diagnostic d'ascite (94-308-356) de porter le diagnostic de grossesse et de sa multiplicité.

. L'auscultation ultrasonique des trajets vasculaires peut également jouer un rôle en cas de thrombose, au moins dans son diagnostic au début.

- Les gaz du sang ne sont pas modifiés (308).

- La volémie efficace, si elle est mesurée, est diminuée dans les formes graves (221).

- L'électrocardiogramme ne montre pas de modifications spécifiques (308).

- Electroencéphalogramme et écho médian peuvent se révéler utiles devant un tableau neurologique.

Cette énumération n'est pas limitative et les examens demandés se feront au coup par coup en fonction du tableau clinique. Il ne faut pas perdre de vue qu'il peut y avoir développement de grossesse et donc savoir ne pas nuire au produit de conception si précieux chez ces patientes. En particulier on devra limiter les explorations radiographiques au minimum.

Le tableau 13 ci-dessous, emprunté à SCHENKER, illustre la fréquence des principaux symptômes, tels qu'il les a recensés sur 25 cas d'hyperstimulation ovarienne importante.

Signes d'examen	Nbre de cas	%
Kystes ovariens > 12cm	25	100
Ascite	9	36
Abdomen aigu	4	16
Thrombophlébite	3	12
Hydronéphrose	2	8
Hydrothorax	2	8
Anasarque	1	

Symptômes	Nbre de cas	%
Gêne abdominale	25	100
Distension abdominale	25	100
Nausée	25	100
Vomissement	9	36
Dyspnée	4	16
Lipothymies	3	12
Trouble de la vision	1	

Tableau n° 13

B - LES DEGRES DE GRAVITE DU SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE

Le tableau présenté ci-dessus laisse supposer que certains symptômes plus fréquemment rencontrés et d'apparence moins grave appartiennent à des formes bénignes du syndrome. En 1969 LUNENFELD et RABAU (194) s'inspirant de telles données proposent une classification en six degrés, de gravité croissante.

En 1973, l'OMS (194) reprend leur proposition en définissant 3 stades d'hyperstimulation que nous présentons ci-dessous (Tableau 14).

Symptôme	Stade I	Stade II	Stade III
Hypersécrét. stéroïd.	+	+	+
Hypertrophie ovarien.	+	+	+
Gène abdominale	?	+	+
Kystes ovariens		+	+
Distention abdominale		+	+
Nausées		+	+
Vomissements		+	+
Diarrhée		?	+
Ascite			+
Hydrothorax			+
Hémoconcentration sévère			+
Processus thrombo- embolique			?

Cette stadification résulte d'un examen complet et nécessite, comme nous l'avons déjà mentionné, des examens paracliniques à demander en fonction du contexte. Néanmoins toute la symptomatologie n'est pas résumée dans ce tableau et il a été décrit certaines formes particulières.

C - FORMES CLINIQUES

Il s'agit essentiellement de formes symptomatiques qu'il n'est pas évident de rattacher à une hyperstimulation ovarienne. Leur fréquence est très faible.

- Un épanchement pleural isolé avec hypertrophie ovarienne modérée, sans ascite, a été décrit par JEWELEWICZ (160). Son évolution a été simple, en 5 jours avec un traitement classique.

- Un tableau d'anasarque peut résulter d'une hyperstimulation ovarienne (292), ce phénomène s'explique mal par la seule augmentation de perméabilité vasculaire abdominale.

- Une hydro-néphrose survenue au décours d'une cure de clomiphène (288). Ce phénomène a pu être reproduit expérimentalement, et, est imputable à un oedème local des urètres spontanément régressif. Ce symptôme pose un problème diagnostic avec l'évolution possible d'une hyperstimulation vers l'anurie complète.

- Les tableaux neurologiques variés ont été décrits à la suite de thrombose vasculaire cérébrale :

- . La survenue d'une hémiplégie brutale au cours d'une hyperstimulation avec hémocoagulation et signes d'hypercoagulabilité est décrite par MOZES (221). Son évolution sera fatale dans un bref délai.
- . HUMBERT (148) cite un syndrome de désefférentiation pédonculo-protubérantielle par thrombose du tronc basilaire, à la suite d'une hyperstimulation sévère. Elle se traduit par une quadriplégie avec mutisme et conservation de l'éveil. L'évolution se fera vers l'infirmité définitive.

- Un tableau d'abdomen aigu d'indication chirurgicale peut révéler une hyperstimulation (263). Il n'est pas facile de faire le diagnostic d'hémorragie péritonéale sur une patiente souffrant d'hyperstimulation grave. L'évolution des constantes cardiovasculaires et de l'hématocrite (80) peuvent renseigner et pousser à l'intervention. Il peut s'agir de rupture de kyste ovarien ou de torsion de kyste (297) à moins que devant la notion de grossesse débutante (dosage d'HCG) on ne suspecte une grossesse extra-utérine (GEU).

- L'apparition d'un iléus (339) compliquant une hyperstimulation représente un cas exceptionnel.

D - LE DIAGNOSTIC

1/- Positif :

L'affirmation d'une hyperstimulation ovarienne à la suite d'une induction thérapeutique de l'ovulation ne pose guère de problème devant :

- la notion de stérilité par défaut d'ovulation, en cours de traitement par les gonadotrophines et/ou le clomiphène.

- La survenue d'une ovulation soit provoquée par HCG, soit spontanée (clomiphène ou HMG entraînant une reprise normale de la fonction gonadotrope (88-117-235) appréciée par la courbe thermique ou les dosages hormonaux, ou, à fortiori, le développement d'une grossesse (dosages hormonaux).

- Les données de l'examen clinique qui confirment l'origine gynécologique de la symptomatologie, auxquelles s'ajoutent les résultats du bilan paraclinique.

2/- Différentiel :

Certaines circonstances peuvent poser un problème diagnostique :

- La poussée de kystes d'endométriose (96) sous l'influence des gonadotrophines à usage thérapeutique = l'évolution, le terrain et éventuellement l'anatomopathologie font le diagnostic.

- Le développement de grossesse molaire au décours d'un traitement inducteur (343) = l'échographie et les dosages hormonaux rectifieront l'erreur.

- Le développement simultané de grossesses intra-utérine et extra-utérine après une induction et simulant une hyperstimulation (58-345-347-359) est une éventualité très rare. Le diagnostic sera porté à l'intervention.

- Un piège classique est le diagnostic, à l'examen clinique, d'hydrothorax qu'infirmes la radiographie pulmonaire = il s'agit en fait d'une ascension des coupes diaphragmatiques sous l'effet de la distension abdominale qui peut déterminer une dyspnée.

- Un collapsus cardiovasculaire après l'emploi de gonadotrophines sériques doit faire penser en premier lieu à un choc anaphylactique d'autant plus facilement que la symptomatologie est d'apparition très précoce après l'injection. Ce genre d'accident ne devrait cependant plus se voir, ces produits, malgré leur persistance sur le marché, n'étant plus guère employés.

- Il a été également décrit l'apparition spontanée d'une ascite au cours d'une grossesse gémellaire (287). Il s'agit là d'une éventualité trop exceptionnelle pour qu'on y pense dans les suites d'une induction.

- Citons aussi une bien improbable coexistence d'un syndrome vrai de Demons Meig's et d'une induction de l'ovulation. La persistance ou la récurrence ultérieure de l'ascite ou de l'hydrothorax en l'absence d'induction mènera au diagnostic si l'examen clinique a laissé échapper la tumeur ovarienne responsable, et, dont l'ablation entraîne la guérison.

- Un tableau neurologique d'apparition brutale doit faire discuter la complication thrombo-embolique de l'hyperstimulation avec une décompensation anévrysmale ou tumorale par surimprégnation oestrogénique (97). Les examens spécialisés trancheront.

IV-Conduite thérapeutique

A - VIS-A-VIS DU SYNDROME D'HYPERSTIMULATION

1/- Les modalités de surveillance :

a) Au stade I (297) :

La patiente est alertée de la possibilité d'aggravation du syndrome, laquelle impose un examen clinique de contrôle à bref délai.

En l'absence d'aggravation, une visite s'avère nécessaire au bout de 8 à 10 jours pour faire le bilan de l'induction : diagnostic d'ovulation porté sur la base d'un décalage thermique ou des dosages hormonaux (O₂ et P plasmatiques), OT, Pdiol, Ptriol urinaires) le développement d'une grossesse étant difficile à affirmer à cette date (plateau thermique dépassant 14 jours, dosage de HCG β plasmatique ou HCG urinaires), évolution de l'hyperstimulation.

b) Au stade II (297) :

Une surveillance intensive, toutes les 48 h., s'impose, sauf complications.

- L'examen clinique : par l'interrogatoire recherche l'apparition de nouveaux symptômes. Les mesures du pouls et de la tension artérielle sont systématiques ainsi que la pesée et la mesure du périmètre ombilical. Les touchers pelviens suivent l'évolution des kystes.

- Le bilan paraclinique : outre la surveillance hormonale qui permet de suivre l'évolution du syndrome et de faire le diagnostic précoce de grossesse (source d'aggravation) l'échographie mesure avec précision la taille et le nombre des kystes ovariens dont on pourra suivre l'évolution (54-94) ; elle est à même de détecter très précocement une ascite débutante (94-308-356). Dans le doute, une radiographie pulmonaire pourra également être demandée.

c) Au stade III (100) :

L'hospitalisation est obligatoire pour procéder à un bilan quotidien (60-297-308).

- Sur le plan clinique, hormis les éléments précités on cherchera à évaluer l'ascite, le retentissement d'un épanchement pleural, la dégradation de l'état général ; la palpation des pouls périphériques, la recherche d'oedèmes ou de signes neurologiques ne doivent pas être négligées.

- Les examens complémentaires comportent :

- . Ionogrammes sanguin et urinaire, mesure de la diurèse, recherche de l'hémoconcentration.
- . Un bilan de coagulation : temps de coagulation, dosage du fibrinogène, numération des plaquettes.
- . En cas de doute, radiographie pulmonaire, auscultation ultrasonique des trajets vasculaires, électrocardiogramme peuvent être demandés.

2/- Les moyens thérapeutiques et leurs indications :

a)- La suspension de l'induction s'impose dès qu'apparaissent des signes d'hyperstimulation (117).

b)- Les mesures hygiéno-diététiques :

. Le repos et la glace sont deux moyens qui soulagent au stade II par leur effet antalgique et anti-inflammatoire.

. La diète hydrique (100-308) intervient en limitant les fuites liquidiennes vers les espaces vasculaires. Pour cette raison, la perfusion de soluté de faible poids moléculaire aggrave les épanchements sans pour autant agir sur la volémie efficace.

. Le régime hyposodé agit conjointement avec la restriction hydrique (100-308).

c)- Les moyens médicaux :

1°/- Contre l'hypertrophie ovarienne :

- Les progestatifs (117) ont été utilisés (norethistérone 40 mg/j) pour tenter de freiner l'hypertrophie polykystique. Le résultat n'a pas été à la hauteur des espérances puisque la patiente souffrant d'un syndrome de Stein-Leventhal ne s'en est pas trouvée améliorée.

- Les antioestrogènes (141-297) seraient d'un emploi logique. Le citrate de clomiphène est cité par SCHENKER comme représentant une possibilité mais un éventuel rôle tératogène a jusqu'ici empêché son emploi et on peut se demander quelle serait la conséquence de son action inductrice dans de telles circonstances.

2°/- Pour lutter contre les fuites liquidiennes extravasculaires :

Nous avons déjà cité les restrictions hydrosodées

a)- La restauration d'une perméabilité capillaire normale peut être facilitée par :

- Les corticoïdes semblent avoir une action efficace dans la stabilisation ou même la régression d'une ascite (100). Cependant leur emploi dans le traitement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne prête à discussion :

- . ils ne sont pas dénués d'activité minéralo-corticoïdes (111) et aggraveraient donc l'hyperaldostérisme secondaire ;
- . ils augmentent l'hypercoagulabilité (185) ;
- . A leur avantage ils exercent un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines (294-341).

Prednisone et prednisolone paraissent les mieux adaptés à une posologie moyenne de 10-20 mg/jour, et seraient dénués d'effet tératogène (146).

- Les anti-histaminiques ont été utilisés (175). Cependant leur mode d'action n'est pas évident et leur efficacité serait maximale si on les administre en cours d'induction (176-297), ce qui paraît bien difficile à réaliser.

- L'indométhacine pour son action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines aurait été expérimentée avec succès par SCHENKER (294-296). Bien qu'aucun accident n'ait été décrit on n'a pas encore totalement écarté un possible effet tératogène.

- Les antiprolactiniques qui relèveraient d'un emploi logique puisque l'hyperprolactinémie a été mise en cause dans la genèse de l'hyperstimulation (356), n'ont, à notre connaissance, pas encore été employés, et, le risque tératogène se pose également pour eux.

b)- Les solutés macromoléculaires :

exercent une double action :

- . restauration d'une volémie efficace
- . facilitent le drainage des espaces interstitiels grâce à la pression oncotique qu'ils exercent.

Mais la grande majorité d'entre eux possède une composition ionique voisine de celle du plasma ce qui, en théorie, contribuerait à l'aggravation des fuites extra-vasculaires. Parmi eux, le Rheomacrodex* doué de propriété "anti-sludge" trouve là une indication logique (297) malgré son éventuelle toxicité rénale. La posologie moyenne se situe aux alentours de 500-1000 ml/jour. Il faut cependant se méfier des risques de surcharge et la prévenir éventuellement par le contrôle de la pression veineuse centrale (297). Les concentrés d'albumine, qui exercent une action identique au moins aussi efficace sous un plus faible volume, représentent là une indication de choix (80-100-117-297).

3°/- Les perturbations métaboliques :

sont particulièrement améliorées par le régime hyposodé et les perfusions de solutés macromoléculaires.

- Les spironolactones ou inhibiteurs de l'aldostérone (100-117) font désormais partie du traitement classique des hyperstimulations ovariennes à la posologie de 200 à 400 mg/jour. Elles facilitent la natriurèse par inhibition de l'aldostérone, qui s'accompagne d'élimination hydrique et uréique.

- Le Kayexalate* (80) a été utilisé avec succès dans les grandes hyperkaliémies. Sa posologie est à adapter aux données du ionogramme sanguin.

4°/- L'oligurie

est traitée par la restauration d'une volémie efficace qui facilite la reprise de la fonction rénale, et, par les spironolactones. Les autres diurétiques ou l'institution d'une diurèse osmotique (117) sont contre-indiqués en raison du risque d'aggravation de l'hémoconcentration, malgré un effet indéniable sur le volume de la diurèse.

5°/- L'hypercoagulabilité :

Elle ne sera traitée que lorsqu'on en aura fait la preuve.

- L'Héparine et ses dérivés (221-245-297) sont les seuls employés. La posologie est à adapter selon les résultats des tests de coagulation : temps de coagulation, test de tolérance à l'héparine, temps de céphaline-kaolin.

- L'acide acétyl-salicylique, par sa propriété anti-agrégante plaquettaire (111) et inhibitrice de la synthèse des prostaglandines (341) serait d'emploi logique si elle ne possédait pas de pouvoir tératogène.

- Les enzymes fibrinolytiques (streptokinase, urokinase) nous paraissent n'avoir jamais été employées.

d/- Les moyens chirurgicaux :

1/- Les ponctions évacuatrices sont prescrites en cas de gêne fonctionnelle majeure (80-100-117-159-308-356). Elles nécessitent une asepsie rigoureuse et l'arrêt des anticoagulants.

- La ponction pleurale ne pose pas de problème particulier (339).

- La ponction d'ascite sera pratiquée avec une grande prudence afin d'éviter de blesser et rompre les volumineuses tumeurs kystiques des ovaires qui occupent pratiquement tout l'hypogastre. Une lésion de tissu ovarien très congestif sera une source d'hémorragie intra-péritonéale.

En raison du volume ou de la récurrence il peut être nécessaire de drainer l'épanchement (80-356).

2/- La laparatomie : elle ne sera indiquée qu'en cas de syndrome abdominal aigu, souvent associé à un collapsus cardiovasculaire d'origine hémorragique. Très souvent on découvre une rupture ou une torsion de kyste ovarien (117-263-297). Exceptionnellement on découvre une grossesse extra-utérine dont le diagnostic sera d'autant moins évident que l'exploration échographique montre simultanément une grossesse intra-utérine (180).

Dans tous les cas le traitement doit être conservateur et la prévention du risque thrombo-embolique post-opératoire, prise en considération.

3/- Autres interventions : amputations, ligature de la veine cave inférieure, embolectomie peuvent être entreprises si le cas le nécessite (221).

4/- Les résultats du traitement de l'hyperstimulation :

L'évolution du syndrome d'hyperstimulation est très influencée par le développement d'une grossesse, qu'elle soit simple ou multiple.

a)- En l'absence de grossesse :

La durée d'évolution de l'hyperstimulation est, comme on peut s'y attendre, fonction de l'intensité initiale du syndrome.

* La scène clinique s'amende en général en 8 à 10 jours sauf problème de thrombose vasculaire :

- . Les troubles digestifs disparaissent rapidement en 2 à 4 jours (117).
- . La gêne douloureuse abdominale s'atténue rapidement avec la régression de la distension, en 4 à 5 jours, comme le témoigne le périmètre ombilical dont le retour à la normale s'effectue sous une huitaine de jours.
- . L'ascite et l'hydrothorax, lorsqu'ils ne sont pas de volume prohibitif qui nécessiterait une ponction évacuatrice, disparaissent en 5 jours en moyenne, avec un traitement bien conduit.
- . Le poids évolue en fonction inverse de la diurèse qui permet de suivre l'évolution du syndrome, le retour au chiffre de la pesée avant l'induction s'effectuant rarement en plus de 10 jours.
- . Les ovaires sont certainement les éléments les plus longs à revenir à leur volume initial. Cela nécessite de 2 à 4 semaines.

* Sur le plan biologique (118), l'hémoconcentration est très rapidement corrigée par l'apport des solutés de perfusion pourvu qu'on n'utilise pas de "petites molécules".

L'évolution vers la normalisation des électrolytes tant dans le sang que dans les urines, ne se dessine que lorsque la guérison approche. La coagulation, elle, rentre rapidement dans l'ordre avec la régression des symptômes tant biologiques que biochimiques.

Les modifications hormonales stéroïdiennes apparues au cours du syndrome ont disparu en 2 à 3 semaines, l'apparition des règles signant le rétablissement de l'état antérieur. L'hyperaldostéronisme est plus prompt à céder et suit approximativement les variations de la diurèse.

b/- S'il y a grossesse :

La source d'HCG endogène causée par la nidation d'une grossesse fait évoluer le syndrome en deux temps. La 1ère période est identique à la précédente, mais vers le 8-10e jour du plateau thermique se produit une aggravation brutale du tableau qui peut faire désespérer du traitement. C'est la preuve du développement d'une grossesse bien avant que les dosages hormonaux n'en fassent le diagnostic.

- Cliniquement on assiste donc à une aggravation des symptômes qui sont en général plus internes que lors de la révélation du syndrome. Bien souvent l'hospitalisation n'intervient qu'à cette phase de l'évolution et l'amélioration clinique est longue à se dessiner malgré une thérapeutique intensive (8 à 15 jours en moyenne à partir de l'aggravation).

- Les manifestations cliniques ou biologiques ne présentent aucune particularité du fait de la grossesse, hormis leur intensité, à l'exception des ovaires dont l'hypertrophie peut persister pendant les 3 premiers mois de grossesse.

- Sur le plan biochimique certaines modifications interviennent (194-213-334) :

- Les hormones stéroïdes :

- . O₂ est très augmenté pendant 2 mois pour reprendre ensuite un taux normal pour l'âge gestationnel. Cette augmentation est supérieure à celle développée au cours d'une induction sans hyperstimulation.
- . 17 OH-P et l'androsténédione restent élevés pendant tout le 1er trimestre (pendant 1 mois 1/2 en l'absence d'hyperstimulation).
- . P reste élevée pendant toute la grossesse (taux normal en l'absence d'hyperstimulation).
- . Les 17 céstostéroïdes, 17 hydroxycorticostéroïdes et pregnanetriol urinaires sont élevés pendant tout le 1er trimestre.

- Les autres hormones :

- . LH-HCG, FSH, HPL sont normaux.
- . L'aldostérone initialement élevée rejoint ensuite les taux de la grossesse (118).

c/- Les complications :

1°)- Les thromboses vasculaires sont à la limite des complications. Leur pronostic est fâcheux si on tient compte des données de la littérature (148-221) :

- . 1 cas a évolué rapidement vers le décès.
- . Un second s'est accompagné d'infirmité majeure (quadriplégie et aphasie).
- . Le troisième a évolué après bien des péripéties (embolie pulmonaire) vers l'amputation de jambe.

2°)- Les complications chirurgicales ont déjà été abordées. Rappelons cependant la nécessité d'acte conservateur afin d'éviter une castration très difficile à supporter chez des patientes sensibilisées au problème d'infécondité (127-297).

3°)- Un cas exceptionnel de sténose oesophagienne par oesophagite peptique sur terrain prédisposé a été décrit, provoqué par les vomissements d'une hyperstimulation (157).

B - VIS-A-VIS D'UNE EVENTUELLE GROSSESSE

1/- Le diagnostic :

Nous l'avons évoqué à plusieurs reprises :

- Précocément il est fait par le dosage radio-immunologique de HCG β plasmatique qui se révèle positif 8 à 10 jours après la fécondation. L'affirmation de la grossesse permet de prévoir l'évolution de l'hyperstimulation et de choisir les méthodes de traitement selon leur innocuité envers la gestation.

- Les problèmes urinaires permettent de suivre l'évolution en début de grossesse.

- L'échographie autorise avec une grande fiabilité la diagnostic précoce de grossesse multiple.

2/- L'évolution :

Elle est sensiblement la même pour toutes les grossesses induites, qu'il y ait ou non hyperstimulation. En effet l'exploration et le traitement du syndrome d'hyperstimulation, si on y prête un peu attention, n'exercent aucune conséquence sur la grossesse débutante.

a)- La surveillance :

Elle est commune à celle de toute grossesse à risques (303) :

- Elle est intensive : toutes les 2 à 4 semaines selon les cas et la période de la grossesse considérée. Elle comporte :

- . L'examen clinique qui, outre le retentissement maternel, dépiste et traite les facteurs pouvant provoquer l'interruption prématurée de la grossesse ou en entraver le développement eutrophique.
- . Les explorations paracliniques, hormonales, échographiques et cardiotocographiques chargées d'apprécier la vitalité foetale et la bonne tolérance de la grossesse par l'organisme maternel (318-342-344).

b)- Les moyens thérapeutiques :

Ils ne diffèrent pas de ceux des autres grossesses mêmes s'ils sont plus largement prescrits.

- Les mesures hygiéno-diététiques :

. La mise au repos contribue à prévenir un accouchement prématuré ou un avortement tardif plus fréquents au cours de ces grossesses fréquemment multiples se développant dans des utérus souvent hypoplasiques (335).

. Le contrôle de la prise de poids cherche à prévenir une décompensation toxémique.

- Les traitements médicaux :

. L'hormonothérapie (99-282) : oestrogénique, progestative ou mixte, en début de grossesse, est rarement utilisée soit pour suppléer une fonction ovarienne déficiente, soit pour exercer un effet utéro-relaxant (progestatifs seuls).

. Les tocolytiques ne seront utilisés pour un véritable blocage d'une menace d'accouchement prématuré qu'à partir de 28 semaines, âge auquel on peut raisonnablement espérer être efficace (29).

. La corticothérapie dans le but d'accélérer la maturation pulmonaire foetale est très discutée. Certains la prescrivent de façon systématique au début du 7ème mois, sauf contre-indication.

. Les gonadotrophines chorioniques pour suppléer une insuffisance lutéale n'ont pas d'indication dans le cas présent, et, leur efficacité est mise en doute.

Toutes les autres médications utilisées en cours de grossesse trouvent ici leur emploi s'il est justifié.

- Les traitements chirurgicaux : Ils sont peu nombreux :

. Le cerclage cervical a ses détracteurs et ses partisans. Son emploi précoce à titre systématique dans les grossesses multiples reste discuté (194).

. L'hystérotomie représente une façon prudente de terminer une grossesse induite et sa prescription est favorisée par la prématurité, la pathologie gravidique surajoutée et la multiplicité des foetus. Elle prévient la souffrance induite par le travail et permet d'améliorer les conditions de réception d'enfants fragiles (182).

c/- Les résultats :

- Le taux de grossesses après induction de l'ovulation est très variable selon le protocole employé, l'étiologie considérée. La moyenne avec une surveillance par oestrogènes urinaires se situe entre 18 et 25 % des cycles traités (48-159-324-332).

- Le taux de grossesses multiples est estimé entre 12 et 20 % (332-335). Ce taux croît avec l'hyperstimulation : 23 % au stade II et 66,6 % au stade III (48).
Il est favorisé par l'emploi des gonadotrophines.

- Le taux d'avortement précoce (15 %) est équivalent à celui de la population générale, mais les avortements tardifs sont plus fréquents, pour la même raison (335).

- Les accouchements prématurés (17 %) sont trop fréquents, pour la même raison (335).

- Les complications gravidiques (10) :

- . La GEU semble plus fréquente, fréquemment associée à des grossesses intra-utérines, faussant le diagnostic.
- . Les métrorragies compliquent près de 40 % des grossesses. 54,5 % de ces grossesses avorteront avant 20 semaines et 28 % se terminent par un accouchement prématuré.
- . 16,7 % des grossesses sont compliquées d'hypertension essentielle ou de toxémie (133). Les grossesses multiples ne sont pour rien dans cette fréquence.

- Le mode d'accouchement paraît différent de la population générale :

Pour HACK (133) sur 95 grossesses induites, 11 se terminent par césarienne et 33 par forceps. Il semble que la fréquence des césariennes croisse au détriment de celle des forceps.

- La mortalité foetale :

- . 15,9 % de morts périnatales après 20 semaines.
- . 7,1 % seulement après 28 semaines.
- . 2,4 % des morts périnatales sont imputables à des grossesses simples.

- Malgré les affirmations de J. et A. BOUE (35) il apparaît que le taux de malformations est identique à celui de la population générale (48-141-335).

- Le sex-ratio s'établit à :

- . 0,64 pour les grossesses simples
- . 0,783 pour les gémellaires
- . 2,75 pour les triples (48).

- L'évolution staturo-pondérale et psycho-motrice jusqu'à 6 ans est statistiquement moins bonne que dans la population générale, les plus grands troubles étant dus à une extrême prématurité (48).

Ainsi donc les grossesses induites ont leur pronostic entaché par une pathologie plus importante liée à la prématurité elle-même due en partie à la multiplicité des grossesses. Celle-ci est la conséquence d'une maturation folliculaire multiple qui s'apparente à l'hyperstimulation ovarienne. L'amélioration des résultats passe donc par la prévention de cette complication.

V - La prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Le but d'une induction de l'ovulation est de reproduire artificiellement le mécanisme physiologique défaillant. Les premières utilisations des gonadotrophines exogènes pour traiter les troubles de l'ovulation ont procédé par tâtonnements. La survenue d'accidents ont amené à rechercher les moyens de les prévenir avec les meilleures chances de succès, ainsi est né le monitorage de l'induction.

1/- La cytologie vaginale hormonale

avec l'index caryopictotique et l'examen de l'orifice exocervical ainsi que leurs modifications au cours du cycle traduisent un degré minimum de maturation folliculaire nécessaire pour espérer un succès. Ces deux méthodes sont cependant incapables d'apprécier un degré de maturation folliculaire excessive et ne mettent pas à l'abri d'hyperstimulation ovarienne (92-123-151). Grâce à elles est née la notion d'ajustement individuel des doses de gonadotrophines (250). Elles ont donc contribué à améliorer les résultats gravidiques sans faire baisser le taux des complications d'hyperstimulation (48-324). Ce sont des témoins indirects de l'imprégnation oestrogénique de l'organisme, oestrogènes dont le taux est fonction de la maturation folliculaire induite par les gonadotrophines (297).

2/- Le dosage des oestrogènes urinaires totaux :

C'est la première méthode d'appréciation directe de la maturation folliculaire. Grâce à ce dosage on a pu établir le taux maximum admissible des oestrogènes nécessaire au déclenchement de l'ovulation sans risque de créer une hyperstimulation et ses conséquences physiopathologiques. Le niveau se situe entre 50 et 120 (ou 150) $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$ (22-159).

Si le taux d'excrétion urinaire des oestrogènes dépasse ce niveau le risque d'hyperstimulation est grand (20 % jusqu'à 200 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$ et 29 % au-delà) avec une plus grande fréquence des formes sévères (159-332).

La suspension de l'injection d'HCG, donc de l'ovulation indispensable à l'hyperstimulation, si le taux urinaire des oestrogènes est trop élevé, prévient l'accident. On dispose donc là d'un moyen de prévention efficace comme le montrent les séries (31-159-324-332). (Cf. Tableau récapitulatif n° 15).

Tableau 15

Comparaison du monitoring des inductions par le "Score cervical" et le dosage des oestrogènes totaux urinaires.

	Score cervical				Oestrogènes totaux urinaires					
	TAYMOR (1973)		CASPI (1974)		TAYMOR (1973)		JEWELEWICZ (1973)		BIGGS (1978)	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Cycles traités	81		343		122		192		134	
Ovulation	76	93,8	-		91	74,6	-		112	84,0
Grossesse	20	24,7		18	26	21,3	41	21,35	33	24,6
Grossesse multiple *	7	35,0		23	6	23,0	8/29	27,6	9	27,3
Hyperstimulation	15	18,5	24	7	15	12,3	59	30,7	4	3,0
	dt 5 % de F.S.		dt 1,2 % de F.S.		dt 0 % de formes S.		dt 1 % de Form. Sév.			

F.S. = Formes sévères

* = Nbre ou % par rapport au nbre total des grossesses.

L'étude des profils hormonaux urinaires des inductions a permis de définir les conditions optimales pour obtenir la meilleure efficacité. Le profil hormonal des cycles induits doit imiter celui du cycle physiologique (31-336). Interviennent alors les notions de durée de maturation folliculaire et de pente de croissance des oestrogènes qui doivent, dans l'idéal, reproduire celles du cycle normal. A ces conditions BIGGS (31) obtient : 33 grossesses sur 134 cycles, dont 9 jumeaux et seulement 4 hyperstimulations (3 %) ce qui est très inférieur aux 10 % généralement admis.

Malgré tout, les dosages urinaires présentent les inconvénients suivants :

- délai de recueil des urines ;
- délai nécessaire au dosage (quelle que soit la méthode) ;
- retard lié à l'élimination urinaire des hormones.

Pour ces raisons, la méthode est prise en défaut encore trop souvent.

3/- Le dosage de l'oestradiol plasmatique :

L'oestradiol plasmatique reflète exactement l'état folliculaire des deux ovaires au moment du prélèvement, à l'inverse des oestrogènes urinaires qui nécessitent plusieurs étapes métaboliques avant d'apparaître dans les urines : le décalage atteint de 24 à 48 et même 72 heures (277). Si on tient compte de la durée du recueil des urines, le retard du résultat du dosage des oestrogènes urinaires sur l'oestradiol plasmatique s'accroît encore de 12 heures au moins. Les dosages urinaires représentent donc une source d'erreur qui peut être à l'origine d'accident d'hyperstimulation car la posologie d'HMG employée ne sera pas adaptée à l'état de l'ovaire au moment de l'injection. Le dosage radio-immunologique de l'oestradiol plasmatique se réalise en moins de 12 heures (56-213-235-348) et le taux généralement admis est compris entre 300 et 700 ou même 1000 pg/ml pour déclencher une ovulation sans risque d'hyperstimulation.

Avec cette méthode FERIN (88) obtient les résultats suivants :

- sur 67 cycles traités, 64 ovulations (95,5 %), 21 grossesses (31,3 % des cycles : 19 femmes sur 26 sont enceintes (73 %) et une grossesse gémellaire sur 21 (4,8 %), et seulement 1 hyperstimulation modérée (1,5 %).

Néanmoins il est impossible de prévenir les ovulations multiples (350) car l'oestradiol est élaboré par l'ensemble du tissu folliculaire des deux ovaires, sans régulation possible à cause de l'origine exogène des gonadotrophines à effet FSH.

4/- Le monitoring échographique de l'induction de l'ovulation :

Kratochwil (179) qui, en 1972, a décrit l'aspect échographique de l'ovaire, utilise ce moyen en 1976, ainsi que NITSCHKE et HACKLOER (234) pour surveiller les inductions.

Cette technique montre l'évolution de l'ovaire sous l'influence des gonadotrophines exogènes et permet en particulier de dénombrer les follicules en formation et de surveiller leur croissance et leur maturation. Un follicule prêt à ovuler mesure entre 2 et 2,5 cm de diamètre. On dispose donc là d'un moyen de prévoir l'évolution de l'induction qui complète la surveillance hormonale.

MACLER et Coll. (197) ont tenté d'établir la correspondance entre ces deux méthodes de monitoring et l'évolution de l'induction (cf. tableau n° 16). Il existe une bonne corrélation entre l'unicité du follicule de dimension normale pour l'ovulation, le taux d'oestradiol plasmatique et le succès de l'induction sans hyperstimulation.

Tableau n° 16

Nb're de follicules		Nombre de cas	17 β Oestradiol (pg/ml)	Ovulation	Hyperstimulation
0		4	54,0 $\pm$ 7,5	Pas de déclenchement par HCG	
1 follicule diamètre = (cm)	1,8	3	52,7 $\pm$ 11,2	0/3	0
	1,8-2,5	12	326,8 $\pm$ 69,5	11/12	0
	2,5-3	4	682,2 $\pm$ 146,6	3/4	0
2 follicules		2	868,0 $\pm$ 32,0	0/2	2
> 2 follicules		1	1030,0 $\pm$ 0	0/1	1

Taux de Oestradiol la veille du déclenchement par HCG en fonction du nombre et de la taille du follicule déterminés par ultrasonographie.

Taux d'ovulation et d'hyperstimulation (d'après MACLER-197).

Il semble donc que ces deux méthodes se complètent et même que l'échographie, dans des mains expertes, puisse prendre un certain ascendant sur la biochimie hormonale. Néanmoins cette dernière paraît indispensable pour surveiller le début de l'induction avant que soient détectées les structures folliculaires.

CONCLUSION :

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une entité anatomo-clinique et biologique iatrogène qui a pu mettre en danger la vie des patientes subissant une induction de l'ovulation, mais, qui, sauf exception, n'entraîne plus de conséquences à long terme. En effet, la compréhension pathogénique de cet accident a permis de mettre au point un traitement qui enraye son enchaînement physiopathologique.

En l'absence de moyen qui puisse bloquer son évolution au début, le monitoring des inductions, sans cesse perfectionné et basé aujourd'hui sur le dosage de l'oestradiol 17 β plasmatique et l'échotomographie des ovaires stimulés, permet d'en réduire la fréquence et la sévérité à un niveau acceptable, tout en améliorant l'efficacité de ce genre de traitement.

Chapitre IV

Discussion de nos observations

N° Obs.	Explorations diverses						Dosages hormonaux						Résultat	
	Etat menstr.	Courbe therm.	HSG	Coelio- scop.	Ana-Path.		Autres	Urinaires		Plasmatiques				
					Ovair.	Endom.		Gona- dotro.	Stéroïdes	O2	P	T		Statiq
1	Am. II	Plate	N	non	non	BE blanc	-	N	↗	-	-	-	-	Am. supra- hypophysaire
2	Am. II	Plate	N	oui dyst	non	non	-	↗	Hyperan- drogénie	-	-	-	-	Am. supra- hypophysaire
3	Règles/ 32 j.	Plate	N	oui "Stein"	oui pas Stein	non	Prolact NI	-	Hyperan- drogénie	?	?	↗	LH ↗ FSH=N	Hyperandro- génie ovul.
4	Am. I	Plate	N	non	non	non	-	-	-	↗	↗	↗	LH-RH négatif	Insuffis. anté hypophysaire
5	Am. II	Plate	N	non	non	non	Prolact Selle turciq. N	-	-	↗	↗	-	-	Am. supra- hypophysaire
6	Cycles irrég.	Diphas. ?	N	non	non	non	Caryot. Prolact N	↗	Insuffis. thécale	-	-	-	-	Insuffisance thécale
7	Règles/ 28 j.	Plate	N	non	non	non	-	-	Hypoandro génie (17 CS)	↗ N	?	-	FSH ↗ LH ↗	Cycle anovulatoire

AM. = Aménorrhée
 BE = Biopsie d'endomètre
 N = Normal

Tableau n° 17 : Bilan des stérilités

Nous avons recensé 7 observations pour notre étude. A la lumière des données exposées dans le chapitre précédent, nous allons essayer de déterminer pourquoi y a-t-il eu hyperstimulation et quelle conduite pratique adopter devant l'apparition de cet accident.

I. ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES INDUCTIONS

A. L'inventaire des stérilités (Tableau n° 17)

Observation n° 1

On est en présence d'une aménorrhée succédant à une spanio-ménorrhée. La prescription d'oestroprogestatifs (en 1967) n'a pas entraîné de succès. L'HSG est normale, le bilan hormonal comprend :

- les gonadotrophines urinaires totales (GUT) : taux normal (chiffre non précisé) ;
- une biopsie d'endomètre (BE) qui ne ramène pas de matériel ;
- des stéroïdes urinaires bas (OT = 3 µgr/24 heures, Pdiol = 1,78 mg/24 heures).

Il n'y a pas eu dosage et chromatographie des 17 cétostéroïdes ou d'androgènes, de dosage séparé de FSH et LH, d'épreuve fonctionnelle dynamique de l'ovaire (épreuve de stimulation freinage) ou d'examen anatomique des gonades.

L'hypothèse diagnostique la plus probable est l'hypogonadisme par insuffisance fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire, malgré les GUT normales.

Observation n° 2

Aménorrhée secondaire d'origine psychogène (stress affectif, effondrement des GUT, clinique évocatrice : vomissements lors de l'installation des troubles) apparue sur des cycles longs (40 j.) et durant depuis 4 ans. Les dosages hormonaux urinaires (17 cétostéroïdes) révèlent une discrète hyperandrogénie que n'exclut pas la coélioscopie (ovaire gauche blanc, brillant avec des follicules moins visibles). Biopsie non faite.

Il s'agit donc d'une aménorrhée psychogène avec hyperandrogénie secondaire ou primitive (cycles longs).

Observation n° 3

Jeune femme de 24 ans réglée tous les 30 jours avec HSG normale, qui présente une stérilité inventoriée depuis 3 ans. On porte le diagnostic de dysovulation avec hyperandrogénie après dosage urinaire des oestrogènes et du pregnandiol (sub normaux : 80 μ gr/24 h et 7 mg/24 h), épreuve de stimulation freinage sous clomid* et dosages plasmatiques de la prolactine (normale), des gonadotrophines hypophysaires (LH élevée : 41 mUI/ml) et de la Testostérone plasmatique (élevée : 1,4 ng/ml). L'hyperandrogénie récidive chaque fois qu'on interrompt la freination par dectancyl.

Remarque : cette observation illustre la discordance entre le diagnostic macroscopique et microscopique des ovaires "steinien".

Observation n° 4

Le diagnostic ne pose pas de problème dans la mesure où cette femme de 28 ans, atteinte d'insuffisance anté-hypophysaire globale découverte à l'âge de 13 ans et traitée par hormonothérapie substitutive, est adressée au gynécologue pour régler son problème de stérilité. Les explorations hormonales statiques et dynamiques (test au LH-RH) confirment le diagnostic alors que l'HSG est normale.

Observation n° 5

L'examen somatique est normal : clinique et radiologique (selle turque comprise).

Les dosages hormonaux plasmatiques chez une personne aménorrhéique après contraception oestroprogestative posent quelques problèmes : la prolactine est normale ; les gonadotrophines hypophysaires sont basses mais non effondrées (FSH : 1,8 ng/ml ; LH = 1,4 ng/ml), chiffres compatibles pour une phase lutéale pour le laboratoire considéré, ainsi que les stéroïdes ovariens : O_2 = 121,3 pg/ml, P = 6,5 ng/ml. L'absence d'épreuve dynamique (test au LH-RH ou au Clomid*) et de dosage des androgènes comme d'examen anatomique des ovaires gêne le diagnostic chez cette personne qui était oligoménorrhéique avant sa première grossesse. L'existence d'une courbe thermique plate oriente vers une insuffisance hypothalamo-hypophysaire fonctionnelle post-pilule ou psychogène (traumatisme causé par la mort in utero du premier enfant).

Observation n° 6

Il s'agit d'une femme de 33 ans qui présente une aménorrhée après contraception orale de plus de 10 ans, alors qu'elle était spanioménorrhéique avant. L'HSG, le caryotype et la prolactine sont normaux. Une chromatographie des 17 céstéroïdes sous clomiphène fait le diagnostic d'insuffisance thécale sévère. Les gonadotrophines urinaires sont normales. Il n'est pas fait mention des courbes thermiques et les explorations hormonales plasmatiques (en 1978) n'ont pas été pratiquées, ni même d'examen anatomique des ovaires.

Observation n° 7

Mme PUP... présente une stérilité depuis un an alors qu'elle est régulièrement réglée depuis l'âge de 15 ans, tous les 28 jours. L'examen clinique est normal, ainsi que l'HSG, mais les dosages plasmatiques (FSH = 1,7 ng/ml ; LH = 2,3 ng/ml ; O₂ = 157 pg/ml), des androgènes bas sur la chromatographie des 17 céstéroïdes urinaires, et une courbe thermique monophasique font porter le diagnostic de cycle anovulatoire. Là encore il n'a pas été pratiqué d'épreuve dynamique.

B. Indications et protocoles des inductions

Observation n° 1

Une tentative d'usage des oestroprogestatifs a été faite pendant 5 mois. Si l'étiologie était une dystrophie micropolykystique (syndrome de Stein-Leventhal), le blocage de la fonction ovarienne pendant une certaine période peut déterminer par phénomène de rebond une ovulation (on pourra l'observer dans le dossier n° 3). Cela ne semble pas avoir été le cas. De toute façon, cette éventualité est en pratique assez rare. Par contre, s'il s'agit d'un hypogonadisme hypothalamo-hypophysaire (cause la plus probable), il n'aura fait qu'aggraver l'anovulation, mais sans avoir d'incidence sur la genèse d'une hyperstimulation.

Avant l'induction par HMG-HCG, pouvait-on prescrire d'autre traitement ?

Nous avons déjà dit ce qu'il fallait penser du Cyclofénil.

Le citrate de Clomiphène, logiquement, aurait pu être utilisé, même avec HCG s'il s'agissait d'une insuffisance fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire puisque les GUT sont normales. Nous ignorons si ce produit était alors commercialisé. A l'encontre d'une telle prescription, on peut cependant objecter le bas taux d'élimination des oestrogènes.

La conduite des cures ne nous paraît pas critiquable dans la mesure où les posologies ont été adaptées en fonction des modifications du col.

En 1968, il est probable qu'on ne disposait pas encore du dosage rapide des oestrogènes urinaires pour surveiller les inductions de l'ovulation.

Cependant, il faut remarquer l'enchaînement de 4 cures successives de gonadotrophines avec apparition à chacune d'elles d'un gros ovaire droit kystique qui sera du volume d'un pamplemousse après la dernière injection d'HCG lors de la 4^e séquence. Cet élément a certainement contribué à provoquer une hyperstimulation importante.

Observation n° 2

La prescription de citrate de Clomiphène dans les aménorrhées psychogènes est une indication logique (20). Néanmoins, comme avec les gonadotrophines exogènes, il y a risque d'aggraver une hyperandrogénie préexistante. Ceci se trouve confirmé par le diagnostic de surimprégnation androgénique au frottis vaginal fait le jour de la 6^e injection d'HMG. En plus de l'insuffisance de la cytologie hormonale dans la surveillance des inductions déjà mentionnées au chapitre III, l'hyperandrogénie a certainement sa part dans l'origine de l'hyperstimulation. En effet, depuis l'établissement de courbes du profil oestrogénique des inductions, il ressort que ces étiologies sont sujettes à des réponses explosives aux gonadotrophines (164, 213, 350). Ceci explique la difficulté du maniement des gonadotrophines dans les hyperandrogénies qui constituent pour certains une contre-indication à leur emploi (255).

Observation n° 3

La survenue d'une ovulation à l'arrêt des oestroprogestatifs freinateurs est une réalité qu'il faut savoir saisir en cas d'hyperandrogénie ovarienne.

- l'action des corticoïdes de synthèse pour freiner le métabolisme androgénique des ovaires est prouvé biologiquement, mais il ne suffit pas à provoquer l'ovulation, pas plus qu'il ne résout le problème des réponses explosives de ces ovaires aux HMG.

- la prescription initiale de citrate de Clomiphène avec HCG, si elle a provoqué une ovulation, n'a pas suffi à engendrer une grossesse.

- les oestrogènes urinaires, par leur délai de réponse, ne sont pas suffisants pour surveiller l'induction comme le montre le

taux d'OT urinaires de 124 µgr/24 h, la veille du déclenchement de l'ovulation qui s'est soldée par une hyperstimulation.

- La deuxième cure illustre la prévention de l'hyperstimulation par le non-déclenchement de l'ovulation par HCG.

Observation n° 4

Elle représente l'indication typique d'une induction par HMG-HCG qui est réellement substitutive dans le cas présent. Aucune autre thérapeutique ne peut agir.

Les doses élevées contrastent avec la faible posologie du cas précédent, illustrant, s'il en était besoin, que la survenue d'accident n'est pas liée à la dose totale délivrée pour une cure, mais à l'effet engendré par les gonadotrophines sur l'ovaire.

Le dossier démontre aussi l'écart qui peut exister entre les dosages urinaires et les dosages plasmatiques : le 8 mai 1978, Mme DEL... élimine 111 microgr/24 heures d'OT alors que le taux d'oestradiol plasmatique atteint déjà 2.500 pgr/ml !!!

Observation n° 5

Il s'agit d'une aménorrhée post-pilule de plus d'un an avec un taux de base des oestrogènes relativement élevé ($O_2 = 121$ pg/ml). C'est une indication typique de citrate de Clomiphène. Ce qui a été fait pendant 3 mois à la dose classique de 100 mg/gr pendant 5 jours. Etait-il nécessaire de prescrire le Duphaston* du 16e au 26e jour du cycle pendant les 2 premières séries ? L'absence d'ovulation aurait dû conduire, après une période de repos, à de nouvelles séries à dose plus forte (194).

A l'inverse, il a été proposé dans les suites immédiates du Clomiphène une induction par les gonadotrophines, qui s'est soldée par une hyperstimulation du fait d'une surveillance par les oestrogènes totaux urinaires, lesquels étaient bien en deçà de la limite supérieure tolérée pour le déclenchement de l'ovulation (46 microgr/24 h).

D'autre part, on ne peut exclure que l'existence d'un ovaire droit kystique pendant les injections d'HMG aurait dû inciter à la prudence.

Enfin, cette patiente appartient au groupe II de l'OMS des stérilités par défaut d'ovulation (signes d'activité oestrogénique) lequel est plus exposé aux hyperstimulations (194).

Observation n° 6

Personne de 33 ans atteinte d'insuffisance thécale mixte diagnostiquée sur les seuls dosages urinaires. Cette dysovulation avait néanmoins pu être traitée par le citrate de Clomiphène, qui avait permis une grossesse avortée au 2e mois.

Malgré ce succès, on prescrit le Clomid*, 100 mg les jours 5, 6 et 7 et le déclenchement de l'ovulation par HCG 5.000 UI aux jours 17, 18 et 20 pendant 3 cycles. Ce traitement se solde par une violente douleur hypogastrique qui n'est pas étiquetée.

Au contraire, devant l'absence de grossesse, immédiatement à la suite, on entreprend une "Américaine" : Clomid* 50 mg du 1er au 8e jour du cycle, puis HMG 2 ampoules du 8e au 12e jour du cycle et enfin HCG 5.000 UI les 13e et 15 jours, tout ceci sans aucun contrôle clinique ou biologique. L'hyperstimulation se déclare brutalement le 16e jour du cycle.

Cette observation résume l'impatience par l'escalade thérapeutique, l'imprudence devant l'enchaînement des cures sans périodes de repos, et le défaut de surveillance qui consiste à délivrer des doses standard sans contrôle ni adaptation. Par ailleurs, nous avons mentionné que la durée d'administration du Clomiphène intervenait dans la genèse des hyperstimulations au même titre que la répétition des cures. C'est ce qui se passe dans le cas présent. De plus, les dysovulations sont autant exposées, si ce n'est davantage, aux hyperstimulations (groupe II de l'OMS) que les anovulations. On est là en présence d'une attitude thérapeutique dangereuse.

Observation n° 7

Il s'agit de cycles anovulatoires avec signes d'activité oestrogénique endogène. Le citrate de Clomiphène provoque l'ovulation, mais s'accompagne également de ménorragies inexplicables. L'origine n'a pas été recherchée et mise d'emblée sur le compte du Clomiphène qui, associé à un oestrogène de synthèse pendant la première partie du cycle, a néanmoins permis un excellent test post coïtal.

Après 4 cures de Clomid* dont la dose n'a jamais dépassé 500 mg par cycle, il est décidé de procéder à une induction par HMG-HCG.

La première cure de gonadotrophines (14 ampoules HMG + 4.500 UI HCG) débouche sur une grossesse qui avorte au 28e jour du plateau thermique. Après curage hormonal (Lutéran* pendant 5 jours) on démarre immédiatement une nouvelle induction avec les mêmes doses de gonadotrophines. Il n'y a pas d'hyperstimulation biochimique avant HCG (OT = 95 µgr/24 h). Mais on obtient également, après l'ovulation, un ovaire gros comme une noix, douloureux, avant que se déclare

l'hyperstimulation. Cette succession de cures, malgré une très brève grossesse, n'a-t-elle pas contribué à créer l'hyperstimulation ? Il est difficile de le nier.

Le Clomiphène à une posologie plus élevée ou HCG seul pour déclencher l'ovulation n'auraient-ils pas suffi ?

Là encore, le dosage des OT urinaires se révèle insuffisant puisqu'il n'y a jamais eu à aucun moment dépassement des taux admis.

Enfin, ici aussi, l'appartenance de cette stérilité au groupe II de l'OMS constitue un facteur de risque.

En résumé : sur le plan du diagnostic, si on excepte l'observation n° 1 du fait de son ancienneté, à part les observations 3 et 4, on note une certaine désaffection pour les épreuves dynamiques et le petit faisceau d'arguments retenus gêne l'identification précise de la stérilité. Lorsqu'on saisit l'importance de ce diagnostic pour la conduite thérapeutique, on peut regretter cette tendance (9, 194). C'est peut-être la conséquence d'une certaine hâte à obtenir un résultat tangible et cette impression pourrait être confirmée par la façon de prescrire les inductions.

Celles-ci nous paraissent avoir été la source d'accident pour les raisons suivantes :

- succession hâtive des cures d'induction : observations 1, 5, 6 et 7 probablement ;
- la nature et le protocole d'induction nous paraissent corrects sauf pour le cas n° 6 ;
- insuffisance de la surveillance :
 - . soit inhérente au moyen utilisé (obs. 1, 2, 3, 4, 5 et 7) ;
 - . soit par négligence (obs. n° 6) ;
- l'étiologie, dans certains cas, peut être tenue pour partiellement responsable (obs. 2, 3 et 7).

II. ANALYSE DU SYNDROME D'HYPERSTIMULATION DANS NOS 7 DOSSIERS

A. La symptomatologie

1. La révélation du syndrome

Il se déclare dès l'ovulation dans les observations 1, 2, 3, 4 et 6 et se manifeste d'emblée bruyamment par de volumineux kystes ovariens auxquels se surajoutent des troubles digestifs avec distension abdominale pour les cas 2, 3, 4 et 6. La douleur est constante. L'ascite n'est alors mentionnée que pour les patientes n° 2, 3 et 4, décidant de l'hospitalisation.

Ce mode de survenue est conforme aux données de la littérature où le syndrome se développe dans les 4 à 5 jours suivant la dernière injection d'HCG (80, 100, 116, 159, 197, 306, 339, 356).

En ce qui concerne les observations 5 et 7, on peut penser qu'il y a eu un début de réaction après l'ovulation, mais il n'en est pas fait mention, la révélation secondaire lors de la nidation (même multiple - obs. n° 7) n'ayant fait qu'aggraver les manifestations.

Dans 4 observations sur 6 (n° 6 exclue), il est mentionné, au cours de la maturation par HMG, une réaction kystique des ovaires. Bien qu'il s'agisse d'une réaction très fréquente au cours des inductions, il s'agit là peut-être d'un facteur dont on doit tenir compte, surtout si on traite un ovaire particulièrement sensible du fait de l'affection en cause.

2. A la phase d'état

a) signes cliniques

Sauf pour les observations 1 et 6, le tableau est typique avec gêne et distension abdominale majeure. Le périmètre ombilical est noté dans les observations 3, 4 et 7, l'ascite diagnostiquée à la fois par les touchers pelviens et l'examen abdominal (signe du flot et percussion), sauf dans le cas n° 6 où l'hospitalisation tardive n'a permis son diagnostic qu'à l'échographie. L'oligurie est mentionnée dans 4 cas (3, 4, 5 et 7) mais n'atteint pas un volume inférieur à 300 ml/24 h. La prise de poids est plus facilement signalée (2, 3, 4, 5 et 7), mais ne dépasse pas 5 kg (obs. 4, 5 et 7) avec, en particulier, une prise de 3 kg en une semaine (obs. n° 4).

Les signes pulmonaires sont, dans l'ensemble, discrets, sauf dans l'observation n° 5 où les manifestations fonctionnelles n'ont

jamais été mises sur le compte d'une étiologie précise (hydrothorax, surinfection, microembols ?). Il faut remarquer la seule traduction radiologique dans l'obs. n° 4. Quant à la patiente n° 6, il est impossible de savoir si la douleur dorsale qui a décidé de son hospitalisation est à rattacher à une complication pulmonaire ou à une complication kystique (rupture, torsion). Aucun élément n'est venu étayer le diagnostic.

b) le bilan paraclinique

✕ - Les examens biologiques confirment :

- l'hémoconcentration : hémocrite compris entre 48 et 50 % (obs. n° 3, 4, 5 et 7) avec un chiffre d'hématies supérieur à 5 millions/mm³ (obs. n° 4 et 5). Une leucocytose constante supérieure à 15.000/mm³ et plus de 80 % de polynucléaires (obs. 4 et 5) sans hyperthermie. Ce sont là des chiffres très supérieurs à ceux enregistrés par GOOD et HANCOCK (118) qui ont étudié les modifications hématologiques au cours des inductions non compliquées. Ceci correspond-il à une réaction inflammatoire ? Il ne s'agit en tout cas pas de réaction allergique, les polynucléaires eosinophiles n'étant pas retrouvés à un taux anormal. Est-ce que ces modifications peuvent constituer un signe d'alerte concernant la survenue d'une hyperstimulation ? Ce n'est pas exclu, mais il reste à le démontrer. Cet élément est constamment retrouvé dans la littérature mais non discuté.

- Les perturbations du ionogramme sanguin sont conformes à ce qui est décrit dans la littérature (118) et nous les retrouvons dans les observations 3, 4, 5 et 7.

- Les modifications de lacrase sanguine sont mal explorées, le seul examen fiable (thromboélastogramme) n'ayant été pratiqué que tardivement dans l'observation n° 5 et confirmant l'hypercoagulabilité.

- dans les urines : la diurèse est minime ainsi que l'élimination du sodium, du potassium et de l'urée. On retrouve également une albuminurie (obs. 7 et 5) modérée (<0,1 gr/24 h) mentionnée par certains auteurs (116).

β - Au niveau hormonal :

- L'hyperaldostéronisme suspecté sur les bases du ionogramme sanguin a été confirmé dans l'observation n° 4. Cette hormone atteint un taux impressionnant : 1.782 pg/ml (taux normal : 40 pg/ml couché ; 150 pg/ml debout); Elle baisse très rapidement : 290 pg/ml deux jours plus tard.

- Les hormones chorioniques dans le but de diagnostiquer la grossesse ont rarement été dosées dans le sang (obs. 3 et 4 : absence de grossesse, donc sans grande signification).

Dans les urines, bien que le taux ne soit pas significatif, il est retrouvé positif dès le 13e jour post-ovulatoire, n'étant significatif qu'au 23e jour (obs. n° 5 et 7).

- Les stéroïdes sexuels : ils ont été peu étudiés dans le cadre d'hyperstimulation avec grossesse (obs. n° 6, tardivement).

. dans le sang, le taux maximal d'oestrogènes a été atteint au 5e jour post ovulatoire par la patiente n° 3 (5.920 pg/ml) et il est accompagné par le taux de progestérone (23,5 ng/ml). En l'absence de grossesse, l'amélioration est rapide lors de la survenue des règles, le chiffre étant pratiquement normal. Les androgènes n'ont pas été étudiés.

. dans les urines : les oestrogènes totaux évoluent très rapidement au début de l'hyperstimulation puisque leur taux double presque tous les 5 jours pendant les deux premières semaines, les métabolites de la progestérone et de la 17 hydroxy progestérone évoluant parallèlement (obs. 5 et 7). Les dérivés androgéniques n'ont ici pas été étudiés.

- La Prolactine n'a pas été recherchée.

- L'échographie

Utilisée dans les cas n° 5, 6 et 7, elle a permis de mesurer les kystes ovariens, d'apprécier leur nombre et leur évolution. De même, elle confirme l'importance de l'ascite et, au début, autorise l'appréciation du contenu utérin que la tension intra-abdominale empêche de percevoir (obs. 5 et 7).

B. La conduite thérapeutique

Le diagnostic a été facilement fait dans toutes les observations, sauf le cas n° 1 où, du fait de la rupture de la surveillance, les manifestations cliniques, inconnues pour un médecin étranger à l'induction, a conduit à une erreur diagnostique qui aurait pu être grave de conséquences. Déjà, la pratique d'un transit baryté en début de grossesse constitue un danger qui a de quoi inquiéter. Les enfants ne présentaient pas de malformation à la naissance, mais ils ont depuis été perdus de vue et il est impossible d'affirmer qu'il n'y a pas eu de conséquence lointaine (en particulier risque leucémique).

1. L'hospitalisation

a) Elle a été décidée très rapidement dans les cas 2, 3 et 4 du fait des manifestations bruyantes du syndrome. Les patientes 3 et 4 ont ainsi bénéficié d'un bilan de départ assez complet et d'un traitement qui, en l'absence de grossesse, a permis une amélioration fonctionnelle rapide.

Les patientes 5 et 7 n'ont été hospitalisées que deux à trois semaines après l'ovulation et 5 à 7 jours après la déclaration d'un syndrome d'hyperstimulation grave, devant l'impossibilité de le traiter à domicile.

Les perturbations biologiques étaient patentes et le tâtonnement thérapeutique n'avait pas amené d'amélioration.

b) Le délai d'hospitalisation est très variable : de 4 à 5 jours dans les cas n° 3 et 4 et 4 semaines (n° 2). Il est nettement influencé par la survenue de grossesses et, dans ce cas, correspond à ce qui est publié dans la littérature (2 à 3 semaines, sauf complication thrombo-embolique - 148,221).

2. Le traitement

Il est très variable selon les équipes :

- les corticoïdes semblent représenter la base du traitement pour la majorité puisqu'ils sont employés dans 5 cas sur 7. La préférence va à la Prednisone, à la dose moyenne de 10-20 mg/jour. La Prednisolone est aussi employée (obs. n° 6). La Bétamétazone par contre ne paraît pas très efficace (obs. n° 5).
- Le régime hyposodé influence également l'évolution (obs. n° 3, 4, 5 et 7).
- La diète hydrique n'a pas eu d'effet spectaculaire (obs. n° 7) et retentit directement sur la diurèse.
- Les diurétiques : les spironolactones (obs. 3, 4, 5, 6 et 7) influencent rapidement les ionogramme sanguin et facilitent la natriurèse.
- Les autres diurétiques, bien qu'employés, sont à proscrire du fait du risque d'hémoconcentration. Ils se révèlent néanmoins très efficaces sur le volume urinaire (obs. n° 5 et 6).

- Les perfusions de soluté macromoléculaire n'ont pas eu d'effet spectaculaire sur la rémission du syndrome. Elles préviennent cependant l'hémoconcentration (et le risque thrombo-embolique) et facilitent la fonction rénale en restaurant la volémie (obs. n° 5). Ceci est bien reflété par la littérature (116, 308, 339).
- Les anti-coagulants (héparine et dérivés) n'ont été utilisés qu'à une seule reprise (obs. n° 5) sur la base d'arguments biologiques).
- Les ponctions ont été employées à deux reprises (obs. n° 5) :
 - . une ponction pleurale n'a rien ramené ;
 - . une ponction d'ascite a ramené 900 ml d'un liquide citrin dont la composition signe la nature transudative (Protides à 42 gr/l) et l'origine péritonéale (cellules mésothéliales). Il n'a pas été procédé à des analyses ioniques ou hormonales. L'opération s'est passée sans encombre et a déterminé une amélioration notable de la gêne abdominale.
- La kystectomie ovarienne bilatérale effectuée sur la patiente n° 6 semble un peu hâtive puisque pratiquée à environ 2 mois de grossesse. Se déroulant simplement sous tocolytique, elle confirme la nature lutéinique des kystes lesquels sont parfois l'objet de phénomènes hémorragiques.

En somme, bien que prenant au dépourvu certaines équipes (obs. 1, 5, 6 et 7), le pronostic du syndrome se révèle à travers ces observations assez bon.

C. Les grossesses

Sur 7 hyperstimulations, 5 se sont accompagnées du développement de grossesses (n° 1, 2, 5, 6 et 7).

1. Le diagnostic

Dans tous les cas, il a été suspecté sur la durée du plateau thermique, confirmé par les dosages hormonaux urinaires (soit HCG : 2, 5, 6 et 7, soit les éliminations stéroïdiennes : obs. n° 1).

Le diagnostic de grossesse multiple :

- en 1968, il est évoqué sur la base des dosages urinaires (glycuronides totaux) et le volume utérin. On pense à une grossesse gémellaire. La pratique d'une radiographie foetale à 6 mois $\frac{1}{2}$

devant une menace d'accouchement prématuré et une hauteur utérine importante fait le diagnostic de grossesse triple.

- en 1978 et 1979 (obs. 5, 6 et 7), le diagnostic est porté à l'échographie :
 - . grossesse gémellaire suspectée à 6 semaines d'aménorrhée et confirmée à 7 (obs. 5 et 6) ;
 - . grossesse quadruple suspectée à 8 semaines d'aménorrhée, affirmée à 10 (obs. n° 7).

2. L'évolution

- Le profil hormonal plasmatique de la grossesse chez la patiente n° 6, bien que d'interprétation difficile en raison de la gémellité, semble confirmer l'hyperprogestéronémie jusqu'à 10 semaines d'aménorrhée, le taux élevé d'oestradiol jusqu'à 6-7 semaines.

- Bien que non imputable directement au syndrome d'hyperstimulation, ces grossesses sont grevées d'une lourde pathologie :

- . 2 avortements tardifs dont une grossesse quadruple à 20 semaines d'aménorrhée. Pas de malformation apparente.
- . 2 accouchements prématurés :
 - à 32 semaines pour une grossesse triple après tentative de tocolyse par une perfusion de Duvadilan* ;
naissance de 3 enfants normaux : 1 présente une maladie des membranes hyalines ;
 - à 29 semaines pour une grossesse gémellaire malgré tocolyse par les β mimétiques et un cerclage "à chaud" d'indication discutable : 2 enfants atteints de maladie des membranes hyalines.
- . 1 accouchement à 37 semaines de jumeaux dont un mort in utero depuis la 36e semaine, enfants normalement formés.

Une seule hystérotomie a été pratiquée pour un placenta bas inséré hémorragique (obs. n° 6).

6 enfants sont nés vivants sur 12 conçus, sans anomalie chromosomique ou malformation responsable de cette mortalité.

Ce résultat correspond aux données de la littérature.

N° Obs.	Age	Durée inferti- lité (an)	Type de stéril. I ou II	Etiologie	Nbre cycles jusqu'à hyper- stimul.	Dose HMG (amp)	Dose HCG UI	Concep- tion	Devenir de la grossesse	Traitement	
										Médical	Chirur.
1	22	1	I	Am. supra- Hypophysaire	4	48	10.000	+ triple	Acc. prématuré 32e semaine	+	-
2	22	1	I	Am. supra- hypophysaire hyperandrogénie	1	16	5.000	+ simple	Avortement tardif. 24e semaine	+	-
3	28	4	I	Hyperandrogénie ovarienne	1	14	15.000	0	-	+	-
4	28	1	I	Insuff. anté- hypophysaire globale	1	59	15.000	0	-	+	-
5	22	1	II	Am. supra- hypophysaire	1	25	7.500	+ double	Acc. 37e sem. (1 mort in- utéro)	+	+
6	34	1	I	Insuffisance thécale	1	10 + Clo mid- 400mg	10.000	+ double	Acc. prématuré 29e semaine	+	+
7	25	2	I	Cycles anovulatoires	2	10	4.500	+ quadruple	Avort. tardif 20e semaine	+	-

Tableau 18 : Résumé des observations

III. CONCLUSION

A l'issue de l'étude critique de nos observations, nous sommes tentés de préciser les points suivants :

1. Une stérilité conjugale nécessite un bilan complet qui doit révéler toutes les causes de l'affection.
 2. S'il y a défaut de l'ovulation, son diagnostic doit être précisé avec exactitude pour définir le meilleur traitement (9).
 3. Une induction de l'ovulation par les gonadotrophines doit essayer d'imiter un cycle normal (235). Une coopération étroite entre la patiente et son médecin est indispensable.
- la patiente, avertie des risques de son traitement, doit se soumettre à une surveillance rigoureuse.
 - le médecin devra :
 - . procéder à un bilan clinique de départ qui comporte entre autres : rythme cardiaque, tension artérielle, périmètre ombilical, toucher pelvien et poids ;
 - . adapter son traitement aux données de l'examen clinique, de l'état du col, du profil hormonal de l'oestradiol plasmatique dosé dans la journée et de l'échotomographie ovarienne ;
 - . déclencher l'ovulation en l'absence de risque et surveiller étroitement l'évolution de l'induction.
 - S'il y a hyperstimulation ovarienne, celle-ci doit être contrôlée de très près et hospitalisée dès qu'elle atteint un stade II important ou III. Ceci permet :
 - a) la surveillance :
 - clinique : rythme cardiaque, tension artérielle, examen pulmonaire, examen abdominal, pouls périphériques, périmètre ombilical, poids et diurèse ;
 - paraclinique : numération formule sanguine, ionogrammes sanguin et urinaire quotidiens, surveillance de la coagulation (plaquettes, fibrinogène, TC...), surveillance hormonale, échographique, diagnostic précoce de la grossesse.

b) un traitement efficace :

régime hyposodé
spironolactones
solutés macromoléculaires (Albumine)
corticoïdes
anticoagulants si nécessaire.

c) le dépistage des complications :

thrombo emboliques
chirurgicales : sur les ovaires ou GEU.

Conclusions

Ce travail fait suite à l'hospitalisation dans le service, en moins de six mois, de deux graves syndromes d'hyperstimulation ovarienne après induction de l'ovulation. Nous avons pu rassembler sept observations qui ont permis de tenter une mise au point sur le problème:

I - Données épidémiologiques :

- . La fréquence de ce syndrome nous paraît encore élevée : il atteint une induction sur 10 environ, et, les formes graves représentent 0,5 à 2 % des cas selon les équipes.
- . L'emploi de la séquence HMG-HCG y joue un rôle prépondérant, au moins pour les formes les plus sévères (nos 7 cas).
- . Certains facteurs favorisants paraissent intéresser sa survenue :
 - étiologiques tels le syndrome des ovaires polykystiques (obs. n° 2), l'hyperandrogénie ovarienne (obs. n° 3) ou les dysovulations (obs. n° 6 et 7)
 - le mode d'emploi des inducteurs et, en particulier :
 - . la répétition des cures lors de cycles successifs (obs. n° 1-6-7)
 - . un protocole inadapté et/ou une surveillance insuffisante de l'induction ou de son évolution (obs. n° 1-6).

Cependant, les nombreuses discussions sur ces facteurs illustrent bien les avis divergents.

II - La symptomatologie :

D'apparition progressive, elle ne se manifeste qu'après l'ovulation. Elle est assez stéréotypée, mais parfois trompeuse (obs. n° 1) et sans rapport avec les posologies employées (obs. n° 4 et 7). A partir des symptômes, on a pu établir trois tableaux de gravité croissante :

- L'hyperstimulation légère correspond à une hypersécrétion stéroïdienne ou à une hypertrophie modérée des ovaires.
- L'hyperstimulation moyenne comprend, plus ou moins associés :
gêne ou distension abdominales, de volumineux ovaires polykystiques hyperalgiques, des troubles du transit (nausées, vomissements, diarrhée).
- L'hyperstimulation sévère (nos 7 observations) se complique d'ascite, d'hydrothorax, d'hémoconcentration et parfois même de phénomènes thrombo-emboliques.

III - Le mécanisme physiopathologique est désormais connu :

- La stimulation excessive des ovaires (par HMG), lors de l'ovulation (déclenchée par HCG), se traduit par l'expulsion d'un ou de plusieurs ovocytes et une lutéinisation massive du tissu folliculaire (obs. n°6).
- Il en résulte une augmentation de la perméabilité capillaire et la transudation de plasma vers les espaces extra-vasculaires (constitution de kystes ovariens, d'ascite, d'hydrothorax).
- Cela a deux conséquences :
 - . création d'une hypovolémie et d'un hyperaldostéronisme secondaire (obs. n° 3) qui aggrave la rétention hydrosodée dans les espaces interstitiels ; c'est un cercle vicieux.
 - . l'hémoconcentration et l'exacerbation des facteurs de coagulation (obs. n°5).
- Dans un deuxième temps, la nidation d'une ou plusieurs grossesses, source endogène d'HCG, stimule à nouveau le tissu folliculaire et aggrave le syndrome (Obs. 1-5-7).

IV - Le traitement :

1. Médical essentiellement, découle de la physiopathologie et s'adresse surtout aux formes sévères. Il associe régime hyposodé, anti-aldostérones, perfusion de solutés macro-moléculaires, corticothérapie (discutable) et anti-coagulants, si nécessaire. Dans les cas graves, la surveillance et le traitement ne sont possibles qu'en milieu hospitalier, à la différence des syndromes moindres qui peuvent être traités en ambulatoire, moyennant un contrôle étroit de leur évolution.
2. Chirurgical, est réservé aux complications (rupture de kyste, torsion...) ; il doit être conservateur (obs. n° 6).

V - L'évolution :

- Le syndrome d'hyperstimulation régresse assez rapidement sous l'influence du traitement dont l'efficacité est accrue par l'absence de grossesse et la précocité de sa mise en route (obs. n° 3-4).

- Les grossesses développées au cours d'une hyperstimulation évoluent comme celles des inductions non compliquées : il n'y a pas plus de malformations que dans la population générale, mais le taux d'avortement (12 à 28 % selon les auteurs) et d'accouchement prématuré est très élevé, en partie lié à la multiplicité des grossesses (obs. n° 1-2-6-7).

VI - La prévention de l'hyperstimulation ovarienne :

Elle se révèle indispensable et relativement accessible.

- La clinique et la cytologie vaginale ne sont pas fiables (obs. n° 2).

- Le dosage rapide des oestrogènes totaux urinaires (sur 12 ou 24 h.) a constitué une première étape. La suspension de l'injection d'HCG, lorsque la sécrétion oestrogénique dépasse 120 mcg/24 h. a déjà fait baisser la fréquence des accidents. Ce dosage, par les délais de réponse, se révèle malgré tout, insuffisant (obs. n° 5-7).

- Le dosage radio-immunologique de l'ocstradiol plasmatique (résultat obtenu moins de dix heures après le prélèvement) démontre sa supériorité dans les observations 3 et 4. Son taux ne doit pas excéder 700 à 1000 ng/litre avant l'ovulation.

- L'emploi de l'Echotomographie dans le monitoring des inductions nous paraît très intéressant malgré notre inexpérience. Elle complète les autres moyens de surveillance ; elle visualise le nombre et le degré de maturation des follicules, et permet de prévoir l'évolution de l'induction et d'en adapter le protocole. Associé aux dosages hormonaux, son usage dans le diagnostic précoce de la grossesse et de sa multiplicité est désormais courant (obs. n° 5-6-7).

En fin de compte, bien que de nombreux travaux soient menés pour l'élaboration de nouveaux inducteurs plus maniables, les gonadotrophines occupent depuis plus de 30 ans une place de choix. Leur mode d'action direct au niveau des ovaires, source d'un certain nombre d'accidents,

est la garantie de leur efficacité. A la surveillance clinique, l'ap-
point du dosage rapide de l'oestradiol plasmatique et de l'Echogra-
phie ovarienne devrait améliorer les résultats et la sécurité d'emploi
des gonadotrophines.

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon-Sud

Pour le Doyen
le 1er assesseur

P. LOUISOT

Le Président de la Thèse
Pr. F. CHARVET

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 2 Octobre 1979.

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

V. GERMAIN.

Bibliographie

1. ADAMS M. et al.
Management of anovulation.
Clin. Obstet. Gynaecol., 1974, 1, 285-311.
2. AHLGREN M., KÄLLEN B., RANNEVIK G.
Outcome of pregnancy after clomiphène therapy.
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1976, 55, 371-375.
3. AMOR H., BRUMEL G.
Indications et résultats du citrate de clomiphène en gynécologie.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1975, 4, 610.
4. ARCHER D.F. et al.
Ovarian response to exogenous gonadotropins in women with elevated serum prolactin.
Obstet. Gynecol., 1976, 48, 155-157.
5. ARIMURA A., KASTIN A.J., SCHALLY A.V.
Immunoreactive LH-releasing hormone in plasma = midcycle elevation in women.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1974, 38, 510.
6. ASCH R.H., GREENBLATT R.B.
Update on the safety and efficacy of clomiphene citrate as a therapeutic agent.
J. Reprod. Med., 1976, 17, 175-180.
7. ASTWOOD E.B.
In : the Pharmacological Bases of Therapeutics - 1970
Goodman L.S., Gilman A. edit.
8. ATLAY R.D., PENNINGTON G.W.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1971, 109, 402-407.
9. BARRAT J., LEGER D.
Induction de l'ovulation.
Rev. Prat., 1977, 27, 1075-1090.
10. BARTHEL
Contribution à l'étude des conséquences obstétricales de l'ovulation provoquée.
Thèse Médecine, Paris Co, 1973, n° 37.

11. BEAUCHAMPS G.
La prévention de l'hyperstimulation ovarienne au cours du traitement gonadotrope (HMG-HCG).
Thèse Médecine Bordeaux, 1970, n° 87.
12. BECLERE C.
Indications et contre-indications des gonadotrophines dans le traitement des aménorrhées.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1962, 38, 3898.
13. BELAISCH J., DRIGUEZ P., ROSSIGNOL B.
Avortements chromosomiques dans les grossesses après inducteurs de l'ovulation.
Entretiens de Bichat (Chir. et Spec.), 1974, 441-448.
14. BELAISCH J.
Précisions et pièges dans l'utilisation des HMG.
Gynécologie, 1974, 25, 305-312.
15. BERGER M.J.
The relative roles of exogenous and endogenous FSH and LH in human follicular maturation and ovulation induction.
Fertil-Steril., 1972, 23, 783-790.
16. BERGER M.J., TAYMOR M.L.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1972, 113, 812-813.
17. BERGH T., NILLIUS S.J., WIDE L.
Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrheic women with hyperprolactinemia and pituitary tumors.
Brit. Med. J., 1978, 1, 812-813.
18. BERLINER R.W., KENNEDY J.J.Jr, MILTON J.G.
Amer. J. Physiol., 1950, 162, 348.
19. BERMAN P.
Congenital abnormalities associated with maternal clomiphene ingestion.
Lancet, 1975, 2, 7940, 878.
20. BERNARD I. et coll.
Etude comparative du traitement des troubles de l'ovulation par les gonadotrophines d'origine humaine et par la clomiphène.
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obst. Lang. Fr., 1968, 20, 482-485 suppl.
21. BERNARD I., BEAUCHAMPS N.G.
Notre expérience du Cyclofénil dans la stimulation de l'ovulation.
Gynecol. Obstet., 1971, 70, 207-214.

22. BERNARD I., RUFFIE A.
Notre expérience des traitements modernes des stérilités par troubles de l'ovulation et les risques d'hyperstimulation ovarienne.
Bordeaux Med., 1973, 6, 2549-2560.
23. BERNARD P.M., FENASSE R.
Traitement de l'anovulation.
Méditerranée Médicale, 1975, 57, 45-52.
24. BERQUIST S., NILLIUS S.J., WIDE L.
Daily serum determination for monitoring gonadotropin therapy. Presented at the Second International Congress of Human Reproduction.
Tel Aviv, octobre 1977, p. 211.
25. BERTHEZENE F., GHARIB C., ORGIAZZI J.
Le Système endocrine, 1979, SIMEP Edit.
26. BETTENDORF G. et al.
Gravidität nach Hypophysektomie und Behandlung mit hypophysären human Gonadotrophine.
Dtsch. Med. Wochr., 1964, 89, 1952-1957.
27. BETTENDORF G.
Geburtsch-Franenkeilkd, 1966, 26, 1281-1287.
28. BETTENDORF G., LEHMANN F., BRECKWOLDT M.
Ovarian response to gonadotropin stimulation monitored by plasma steroids levels.
Fertility and Sterility, VVth World Congress, Tokyo, 1971.
Excerpta Medica, 62-69.
29. BIENARZ J. et al.
Premature labour treatment with ritodrine in multiple pregnancy with three or more fetuses.
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1978, 51, 25-33.
30. BIERENBAUM M.L. et al.
Increased platelet aggregation and decreased high-density lipoprotein cholesterol in woman on oral contraceptives.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1979, 134, 638.
31. BIGGS J.S.G., HENNESEY J., JONES I.
Estrogen excretion patterns in induced ovulation.
Obstet. Gynecol., 1978, 51, 10-15.
32. BLACK W.P., COUTTS J.R.T., DODSON K.S., RAO L.G.S.
An assessment of urinary and plasma steroid estimations for monitoring treatment of anovulation with gonadotropins.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth., 1974, 81, 667-675.

33. BODDAERT J., SEVENS F., THIERY M.
Complications ovariennes dues à l'administration d'hormones gonadotropes.
Bull. Soc. Roy. Belg. Gyn. Obstet., 1956, 26, 4.
34. BOLTON C.H., HAMPTON J.R., MITCHELL J.R.A.
Effect of oral contraceptive agents on platelet and plasma phospholipids.
Lancet, 1968, 1, 1336-1341.
35. BOUE J.G., BOUE A.
Increased frequency of chromosomal abnormalities in abortions after induction of ovulation.
Lancet, 1973, 679-680.
36. BRET A.J. et coll.
Rev. Fr. Gyn. Obst., 1970, 65, 145-175.
37. BROWN J.B., EVANS J.H., ADEY F., TAFT H., TOWNSEND L.
Factors involved in the induction of fertile ovulation with human gonadotropins.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth., 1969, 76, 289-307.
38. BURKE M.
Ectopic pregnancy, hydatifidorm mole and clomiphene.
Lancet, 1976, 1, 7949, 41-42.
39. BURTIN née VIVIEN Monique
Avenir et qualité des grossesses obtenues par inducteurs de l'ovulation chez des femmes stériles.
Thèse Médecine, 1973, Paris/Na, n° 122.
40. BUSCH F.
Induction de l'ovulation par le cyclofénil.
Thèse Médecine, 1975, Strasbourg.
41. BUTLER J.K.
Proc. Roy. Soc. Med., 1969, 62, 34.
42. BUYTENDIJK H.J.
Meig's syndrome.
Acta Tuberc. Belg., 1964, 55, 309-314.
43. CANALES E.S.
Induction of ovulation with clomiphene and estradiol benzoate in anovulatory women refractory to clomiphene alone.
Fertil. Steril., 1978, 29, 496-499.

44. CAPPA F. et al.
Riv. Ital. Ginecol., 1976, 56, 363-368.
45. CASADO M.
Adénôme à prolactine au cours d'une grossesse induite par HMG (Hypophysectomie d'urgence au 5e mois).
Thèse Médecine, Poitiers, 1976.
46. CASAS P.R. et al.
LH-RH in the treatment of anovulatory infertility.
Fertil. Steril., 1975, 26, 549- 553.
47. CASPIE E. et al.
Induction of pregnancy with human gonadotropins after clomiphene failure in menstruating ovulatory infertility patients.
Israël J. Med. Sci., 1974, 10, 249-255.
48. CASPIE E., RONEN J., SCHREYER P., GOLDBERG M.D.
The ontrome of pregnancy after gonadotropin therapy.
Brit. J. Obstet. Gynec., 1976, 83, 967-973.
49. CECIL H.C., HANNUM J.A. Jr, BITMAN J.
Amer J. Physiol., 1966, 211, 1099.
50. CHARLES D. et al.
The endometrial karyotypic profiles of women after clomiphene citrate therapy.
J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1973, 80, 264-270.
51. CHATTERJEE A. et al.
Possible mode of action of clomiphene.
Acta endocrinol. (Kbh), 1974, 75, 173-180.
52. CHECK J.H., RAKOFF A.E., ROY B.K.
Induction of ovulation with combined glucocorticoïd and clomiphene citrate therapy in a minimally hirsute woman.
J. Reprod. Med., 1977, 19, 159-160.
53. CHEESMAN D.W. et al.
Inhibition of induced ovulation by a highly purified extract of the bovine pineal gland.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1974, 146, 722-724.
54. CHICHE P.
Contribution à l'étude des hyperstimulations ovariennes au cours des traitements par les gonadotrophines.
Thèse Médecine, Paris, 1970, n° 110.

55. CISMIGIU F., RUFFIE A.
Approche du mécanisme d'action du cyclofénil chez la femme.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1974, 3, 253-254.
56. CLAUSTRAT B., THOULON J.M., BRUN J.
Plasma estradiol and progesterone in human gonadotropin induced ovulation. Presented at the congress of Radio immunology, Lyon, April 1979.
57. COHEN G.
Réflexions à propos d'un accident rare : rupture d'un kyste ovarien et grossesse induite par le Clomiphène.
Thèse Médecine, Paris VII 1977, n° 275.
58. COHEN J., QUIST C.
Grossesses extra-utérines et intra-utérines simultanées après induction de l'ovulation. Un fait clinique exceptionnel.
Rev. Fr. Gyn. Obst., 1977, 72, 121-126.
59. COMBES R., JAQUET P., GUIBOUT M., ANGELETTI S., TRAMONI M.
L'exploration hormonale actuelle des aménorrhées.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1979, 8, 27-34.
60. CORTES-GALLEGOS V., ESCALANTE et al.
The polycystic ovary :
- estradiol-testosterone ratio and the use of anti-estrogens
- plasma levels after the use of anti-estrogens
Int. J. Fertil., 1975, 20, 65-72.
61. CRAWFORD J.S.
An appraisal of lumbar epidural blockade in labour in patients with multiple pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynecol., 1975, 82, 329-335.
62. CROOKE A.C., ELEFTHERIADIS G., BERTRAND P.V.
Hormones, 1970, 1, 46-72.
63. CROOKE A.C., LIPEDE A.B., HODGSON L.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 1973, 80, 745-749.
64. CROSIGNANI P.G. et al.
Hormonal profiles in anovulatory patients treated with gonadotropins and synthetic LH-RH.
Obstet. Gynecol., 1975, 46, 15.
65. CZYGAN P.J., LEHMAN F., BRECKWOLDT M., BETTENDORF G.
Continuous monitoring of plasma FSH, LH, HCG and placenta lactogen during HMG induced ovulatory cycles and subsequent pregnancies.
Acta Endocrinol. (Kbh), 1970, 70, 417.

66. DAVIS J.S.
Hormonal control of plasma and erythrocyte volume of rat uterus.
Amer. J. Physiol., 1960, 199, 841.
67. DE HERTOGH R.
J. Steroid. Biochem., 1973, 4, 75.
68. DENIS A., CREZE J., CARDI S., CREZE B., ROUCHY R.
Induction de l'ovulation par les HMG-HCG. Résultats et
valeur des critères de surveillance.
Archives Médicales de l'Ouest, 1976, 8, 427-430.
69. DENIS A., ROUCHY R.
Déclenchement de l'ovulation et grossesse multiple.
Ouest Médical, 1976, 29, 1565.
70. DE VILLA G.O. Jr, ROBERTS K., WUEST W.G. et al.
A specific radio-immuno assay of plasma progesterone.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1972, 35, 458-460.
71. DIRKS J.H., CIRKSENA W.J., BERLINER R.W.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1875.
72. DJIAN R.
Les gonadotrophines sont-elles dangereuses ?
Corse Méditerranée Médicale, 1972, 61-62.
73. DREW A.L.
Possible teratogenic effect of clomiphene.
Dev. Med. Child. Neurol., 1974, 16, 276.
74. DURLACH J.
Pilules et thromboses.
Rev. Fr. Endocr. Nutr. Metab., 1970, 11, 45-54.
75. DYSON J.L. et al.
Anencephaly and ovulation stimulation.
Lancet, 1973, 1, 1256-1257.
76. EHARA Y., SILER T., VANDENBERG G., SINHA Y.N., YEN S.S.C.
Circulatory prolutin levels during the menstrual cycle :
episodic release and diurnal variation.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1973, 117, 962.
77. ELLIS J.O., WILLIAMSON J.G.
Factors influencing the pregnancy and complication rates
with human menopausal gonadotropin therapy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol., 1975, 82, 52-57.

78. ELWOOD J.M.
Clomiphène and anencephalic births.
Lancet 1974, 1, 31.
79. EMPERAIRE J.C., RIEMENS V., DUBECQ J.J., PALMADE J., LEURET J.P.
Hypophysectomie d'urgence à 2 mois de grossesse après induction de l'ovulation.
Bordeaux Médical, 1972, 1901-1904.
80. ENGEL T., JEWELWILZ R., DYRENFURTH I., VANDE WIELF R.L.
Ovarion hyperstimulation syndrome - Report of a case with notes on pathogenesis and treatment.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1972, 112, 1052-1060.
81. ERKOLA R.
Multiple pregnancy.
Duodecim., 1978, 94, 207-213.
82. ERNY R. et coll.
Indications actuelles des différents inducteurs de l'ovulation dans le traitement de la stérilité.
Rev. Fr. Gyn. Obst., 1971, 66, 217-229.
83. ESTEBAN-ALTIRIBA J.
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne massive.
Rev. Fr. Gyn. Obst., 1961, 56, 555-564.
84. FALCOT M.
Résultats thérapeutiques de l'induction de l'ovulation par HMG (35 cas).
Thèse Médecine, Lyon, 1975, n° 215.
85. FALK R.J., LACKRITZ R.M.
Bilateral simultaneous tubal pregnancies after ovulation induction with clomiphene-menotropin combination.
Fertil. Steril., 1977, 28, 32-34.
86. FAYEZ J.A.
Selection of patients for clomiphene citrate therapy.
Obstet. Gynecol. 1976, 47, 671-676.
87. FELMINGHAM J.E. et al.
Rapid enlargement of a uterine fibroid after clomiphene therapy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol., 1975, 82, 431-432.
88. FERIN J., THOMAS K., DE HERTOOGH R.
Preovulatory plasma levels of 17 estradiol and conception in patients treated with gonadotropins.
Acta Endocrinol., 1977, 85, 33-42 (suppl.)

89. FERRARI A.N. et al.
Morphology of the ovary treated with clomiphene citrate.
Int. J. Fertil., 1969, 14, 289-294.
90. FIELD B., KERR C.
Ovulation stimulation and defects of neural tube closure.
Lancet, 1974, 2, 1511.
91. FIGUEROA-CASAS
Reaccion ovarica monstruosa a los gonadotrofinas. A proposito de un caso fatal.
An. Cirurg. (Rosario), 1958, 23, 116-123.
92. FLYNN A.M., BERTRAND P.V.
The value of cervical score in the assessment of ovarian function.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth, 1973, 80, 152.
93. FOGEL M., RUBIN B.L., OSSOWSKI R.
Serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and progesterone in simple and multiple gestation following induction of ovulation.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1972, 112, 629-639.
94. FRECH M., DARMON M., BOUVIER M.
Echographie après induction de l'ovulation. In :
Soirées Echographiques St-Maurice, Glaxo Edit., 1977, n° 9.
95. FRIEDRICH F., GITSCH E.
Luteinzystembildung des ovarien mit perforation und aleuten abdomen nach HMG-HCG Kur.
Wien. Klin. Wschr., 1969, 81, 318-320.
96. GABOS P.
Clomiphene citrate therapy and associated ovarian endometrial cysts.
Obstet. Gynecol., 1979, 53, 763.
97. GALLIER J.
Neurochirurgie et grossesse. Problèmes posés dans les deux spécialités à propos de 11 observations.
Thèse Médecine, Tours 1969, n° 49.
98. GARETT W.J., CAREY H.M., STEVENS L.H. et al.
A case of monuplet pregnancy.
Austr. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol., 1976, 16, 193-209.

99. GARRIGOU-GRANOCHAMP D., Née FABRE
Contribution à l'étude du traitement des stérilités par les gonadotrophines d'origine humaine.
Thèse Médecine Lyon, 1979, n° 80.
100. GAYRAL M.N., MILLET D., NETTER A.
Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Commentaires sur la physiopathologie et le traitement à propos de 3 observations.
J. Gyn. Obstet. Biol. Repr., 1975, 4, 255-266.
101. GELLER S., SCHOLLER R.
Potentialisation par le clomiphène de la réponse ovarienne à HCG.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1972, 1, 417-434.
102. GEMZELL C., ROOS P.
Pregnancies following treatment with human gonadotropins with special reference to the problem of multiple births.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1966, 94, 490-495.
103. GEMZELL C.
Bilan des indications et des résultats des inducteurs de l'ovulation.
Fertilité Orthogénie, 1973, 5, 276.
104. GEMZELL C.
Induction of ovulation in infertile woman with pituitary tumors.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1975, 121, 311-315.
105. GEMZELL C.
Induction of ovulation with human gonadotropins.
J. Reprod. Med., 1977, 18, 155-158.
106. GEMZELL C., ROOS P., LOEFFLER E.
Follicle stimulating hormone : in : Progress in Infertility, 1975, Behrman S.J., Kistner R.W. Edit.
107. GEMZELL C., SOLISH G.I.
Induction of ovulation and pregnancy in a woman with sex chromosomal mosaicism 45,X/46, XX/47,XXX
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1979, 134, 599.
108. GENNES de J.L., TURPIN G., TRUFFERT J.
Thrombose de la carotide interne droite sous traitement contraceptif continu par l'acétate de chlormadinone chez une femme de 28 ans.
Presse Médicale, 1971, 79, 355-356.

109. GERGELY R.Z. et al.
Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine.
Obstet. Gynecol., 1976, 47, 83-85.
110. GIROD C., CZYBA J.C.
Biologie de la reproduction. Fascicule 1, 1977, SIMEP Edit.
111. GIROUD P., MATHE G., MEYNIEL G.
Pharmacologie clinique - I : bases de la thérapeutique -
1978, l'Expansion Scientifique Française Edit.
112. GOEBEL R. et al.
Arch. Gynaekol., 1977, 224, 413-414.
113. GOEBELSMAN U.
A reliable fluometric method for total urinary estrogens.
Clin. Chem. Acta, 1973, 43, 285.
114. GOLDENBER R.L. et al.
Interactions of FSH and HCG on follicle development in the
ovarian augmentation reaction.
J. Clin. Endocrinol-Metab., 1972, 91, 533-536.
115. GOLDFARB A.
Cytological diagnosis of ovulation.
Pacific. Med. Surg., 1966, 74, 139.
116. GOLDFARB A.F., GROLL M., RAKOFF A.E.
Experience in the induction of ovulation with sequential
clomid, menotropin therapy.
In : Gonadotropin therapy in Female Infertility, 1973.
Rosemberg E. Edit.
117. GOLDFARB A.F., RAKOFF A.E.
Experience with ovarian hyperstimulation syndrome during
menotropin therapy.
In : Gonadotropin Therapy in Female Infertility, 1973
Rosemberg E. Edit.
118. GOOD W., HANCOCK R.W., MAC DONALD H.N.
Haematological changes during ovulation induction by
gonadotropin.
Brit. J. Obstet. Gynaec., 1976, 83, 142-145.
119. GORDON G., BRADFORD W.P.
J. Obstet. Gynaecol. Brit.CWlth., 1970, 77, 467-469.
120. GORDON J., WU C.H., MIKHAIL G.
Daily plasma prolactin in various gynecologic endocrinopathies.
Fertil. Steril. (in press).

121. GORLITSKY G.A. et al.
Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate.
Obstet. Gynecol., 1978, 51, 265-269.
122. GOTZSCHE P.
Ugeskr. Laegegern., 1951, 113.
123. GRANT A., ROBERTSON S.
An evaluation of monitor tests for the induction of ovulation.
Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol., 1970, 9, 224.
124. GREENBLATT R.B. et al.
Ovulation induction by clomiphene citrate.
Vth World Congress of Fertility and Sterility. Stockholm 1966.
125. GREEP R.O., VAN DYKE H.B., CHOW B.F.
Gonadotropins of the swine pituitary.
Endocrinol., 1942, 30, 635.
126. GRENVERT L., PERSSON P.H., GENNSEN, KULLANDER S., THORELL J.
US and HPL screening for early detection of twin pregnancies.
Lancet, 1976, 7949, 4-6.
127. GROOT-WASNIK C.
Akutes Abdomen nach Gonadotrophin Behandlung.
Zbl. Gynaek., 1970, 92, 449.
128. GUASTELLA G. et al.
Fertilita e Sterilita. Taormina Minerva Medica, 1974
Marchesi F., Utterdini E. Edit.
129. GUILOFF E.
Ovum transport in women treated with methyl ergonovine.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1979, 134, 321.
130. GUINARD J., LABRUNE M., BERNARDEAU T., PAPIERNIK-BERFHAUER
Le contenu utérin.
J. Radiol. Electro. Med. Nucl., 1975, 56, 727-729.
131. GUINET P.
Réaction ovarienne kystique par traitement HMG-HCG dans un
syndrome de Stein Leventhal pré pubère.
Rev. Lyon Med., 1970, 19, 623-629.
132. GURPIDE E., GIEBENHAIN M.E., TSENG L. et al.
Radio-immuno assay for estrogens in human pregnancy urine,
plasma and amniotic fluid.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1971, 109, 897-906.

133. HACK M., BRISH M., SERR D.M., INSLER V., LUNENFELD B.
Outcome of pregnancies after induced ovulation.
J.A.M.A., 1970, 211, 791.
134. HACKELDER B.J., DOERFLER R., KALINKOV D., BUCHHOLZ R.
Ultraschalldarstellung des Follikelwachstums und
Basaltemperaturmessung-Vergleich Zweier Methoden zur
Ovulations bestimmung.
Deutsch-Französische Gesellschaft für Gynäkologie und
Geburtschilfe. 2e Symposium, Lyon 1979.
135. HALDEMANN R. et al.
Gynaekol. Rundsch., 1977, 17, 186-189.
136. HAMMERSTEIN J.
Geburtsch. Frauenheil, 1967, 27, 1125.
137. HANCOCK K.W. et al.
Ovulation stimulation. Problems of prediction of response
to gonadotropins.
Lancet, 1970, 2, 482.
138. HARDT W. et al.
The significance of daily serum hormone tests during induction
of ovulation using gonadotropins.
Arch. Gynaekol., 1977, 224, 415.
139. HARDT W. et al.
Critical evaluation of clinical and hormonal parameters for
the optimal timing of induction of ovulation with gonadotro-
pins.
Geburtsch Frauenheil 1977, 37, 925-933.
140. HARLAP S.
Ovulation induction and congenital malformations.
Lancet, 1976, 2, 961.
141. HARMAN S.M. et al.
Inhibition of the ovarian augmentation reaction by a
chemical anti estrogen.
Endocrinology, 1975, 96, 1119-1122.
142. HARRISON R.F. et al.
Secretion patterns of plasma progesterone, 17 hydroxy proges-
terone and 20~~α~~ hydroxypregn 4 en 3 one in early normal
pregnancies.
Brit. J. Obstet. Gynecol., 1978, 85, 921.

143. HARRISON R.F. et al.
Secretion patterns of plasma progesterone, 17 hydroxy progesterone and 20 α hydroxy pregn 4 en 3 one in early abnormal pregnancies.
Brit. J. Obstet. Gynecol., 1978, 85, 927.
144. HENDERSON S.R. et al.
Luteinizing hormone - releasing hormone for induction of follicular maturation and ovulation in infertility and amenorrhea.
Fertil. Steril., 1976, 27, 621.
145. EVANS J., TOWNSEND L.
The induction of ovulation.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1976, 125, 321-327.
146. HENRY-SUCHET J., BURTIN M., COHEN J.
Avenir et qualité des grossesses obtenues par inducteurs de l'ovulation chez des femmes infertiles. A propos de 229 grossesses chez 91 femmes dont 42 traitées pour avortements spontanés et 49 traitées pour stérilité ovarienne.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1973, 2, 653-672.
147. HIRONO M. et al.
The direct effect of HCG upon pituitary gonadotropin secretion.
Endocrinology 1972, 90, 1214-1219.
148. HUMBERT G. et coll.
Accident vasculaire cérébral au cours d'un traitement par les gonadotrophines.
Nouv. Presse Méd., 1973, 2, 28-30.
149. HUPPERT L.C., WALLACH E.E.
Induction of ovulation with clomiphene citrate (indications).
J. Reprod. Med., 1977, 18, 201-208.
150. IGARASHI M.
Augmentative effect of ascorbic acid upon induction of human ovulation in clomiphene in effective anovulatory women.
Int. J. Fertil., 1977, 22, 168-173.
151. INSLER V., MELMED H., EDEN E., SERR D., LUNENFELD B.
Comparison of various methods used in monitoring gonadotropin therapy. In : Clinical Application of human Gonadotropins, Hambourg, 1970.
152. ITTRICH G.
Untersuchungen über die Extraktion des roten Kober-Farbstoffs durch organische Lösungsmittel zur Ostrogenbestimmung in Harm.
Acta Endocr. (Kbh), 1960, 35, 34.

153. JACOBSON A., MARSHALL J.R., ROSS G.T., CARGILLE C.M.
Plasma gonadotropins during clomiphene induced ovulatory cycles.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1968, 102, 284.
154. JACOBSON A., MARSHALL J.R.
Ovulation response rate with human menopausal gonadotropins
of varying FSH/LH ratios.
Fertil. Steril., 1969, 20, 171.
155. JAFFE H., SCHENKER J.G.
Severe ovarian hyperstimulation syndrome due to combined
treatment of HMG and clomiphene - In preparation.
156. JANATA J.
Geburtsch. Frauenheilk, 1978, 38, 476-477.
157. JARROUSSE B. et coll.
Sténose oesophagienne secondaire à une hyperstimulation
ovarienne.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1979, 8, 280.
158. JEWELWICZ R. et al.
Quintuplet gestation after HMG and HLH.
Obstet. Gynecol., 1972, 40, 1-5.
159. JEWELWICZ R. et al.
Ovarian hyperstimulation syndrome ; relationship between
preovulatory estrogen levels and ovarian hyperstimulation
in gonadotropin - treated patients.
In : Gonadotropin Therapy in Female Infertility - 1973,
Rosemberg E. Edit.
160. JEWELWICZ R., VANDE WIELE R.L.
Acute hydrothorax as the only symptom of ovarian hyperstimulation
syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1975, 121, 1121.
161. JEWELWICZ R.
Management of infertility resulting from anovulation.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1975, 122, 909-920.
162. JOHNSON J.W. Jr
Outcome of pregnancies following clomiphene citrate therapy.
In : Vte World Congress on Fertility and Sterility,
Stockholm, 1966.
163. JUDD H.L., YEN S.S.C.
Serum androstenedione and testosterone during the mensutrual
cycle.
J. Clin. Endocr. Metab., 1973, 36, 475.

164. KARAM K.S., TAYMOR M.L., BERGER M.J.
Estrogen monotiring and prevention of ovarian hyperstimulation during gonadotropin therapy.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1973, 115, 972-977.
165. KATZ F.H. et Al
Plasma aldosterone and renin activity during the menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1972, 34, 819.
166. KAUFMAN A.
Thèse Médecine, Montpellier, 1974.
167. KEREKES E.
Meig's syndrome (ovarian ascites).
Zbl. Chir., 1966, 91, 7-12.
168. KHANNA I., Mc GARRIGLE H.H.G., RADWANSKA E., SWYER G.I.M.
A comparison of leucocyte alkaline phosphatase and plasma estradiol measurements in the monitoring of clomiphene and gonadotropin therapy.
Fertil. Steril., 1977, 28, 1371-1374.
169. KISTNER R.W.
Induction of ovulation with clomiphene citrate.
In Progress in Infertility, 1975, p. 509.
Behrman S.J., Kistner R.W. Ed.
170. KISTNER R.W.
Sequential use of clomiphene and HMG in ovulation induction.
Fertil. Steril., 1976, 27, 72-82.
171. KJELD J.M., HARSOULIS P., NADER S. et al.
Hormonal responses to a first course of clomiphene citrate in women with amenorrhea.
Brit. J. Obstet. Gynecol., 1975, 82, 397-404.
172. KLEIN J.
Delayed appearance and rupture of lutein cysts with hydatidiform mole : report of a case.
Obstet. Gynecol., 1963, 21, 30.
173. KLOPPER A., AIMA J., BESSER M.
Ovarian steroidogenesis resulting from treatment with HMG.
Europ J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., Excerpta Medica, 1974, 4, 25.
174. KLOTZ H.P. et coll.
Deux grossesses normales après hypophysectomie pour adénôme éosinophile de l'hypophyse.
Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris, 1966, 7, 451.

175. KNOX G.E.
Anti histamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1974, 118, 992-994.
176. KNOX G.E., DOWD A.J., SPIESEL S.A., HONG R.
Anti histamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. II : Possible role of antigen-antibody-complexes in the pathogenesis of syndrome.
Fertil. Steril., 1975, 26, 418-421.
177. KOCEN R.S. et coll.
Oral contraceptives and cerebral arterial occlusion.
Brit. Med. J., 1965, 2, 1164-1166.
178. KORENMAN S.G., SHERMAN B.M.
J. Clin. Endocr. Metab., 1973, 36, 1205.
179. KRATOCHWIL A.
Comparative laparoscopic and ultrasonic observations on hormonally stimulated women.
Acta endosco. Radiocinematogr., 1977, 7, 21-28.
180. KURZEL R.B.
Ultrasonic detection of combined pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1979, 134, 100.
181. LADYGIN E. et al.
Complications following gonadotropin treatment of sterility.
Gynekol. Pol., 1972, 43, 491-496.
182. LANGREHR D. et al.
Anesthesiologic problems in multiple birth.
Prokt. Anaesth., 1978, 13, 50-55.
183. LARSEN J., FISCHER-RASMUSSEN W.
Radio immunoassay of estradiol and estrone in serum.
Range during the normal human, ovulatory cycle and during stimulation with gonadotropins.
Ugeskr-Laeg., 1976, 138, 1082-1085.
184. LAWRENCE D.M., Mc GARRIGLE H.H.G., RADWANSKA E., SWYER G.I.M.
Plasma testosterone and androstenedione levels during monitored induction of ovulation in infertile women with simple amenorrhea and with the polycystic ovarian syndrome.
Clin. Endocrinol., 1976, 5, 609-618.
185. LECHAT P.
Abrégé de Pharmacologie Medicale, 2e édition, Masson Ed.

186. LECOMTE P., LAUMOSNE J., GALLIER J., JALLATTE C.S., SOUTOUL J.H.
La prévention des grossesses multiples après induction de l'ovulation.
Gynécologie, 1975, 26, 151-160.
187. LEETZ I.
Zbl. Gynäkol., 1976, 98, 112-118.
188. LEHMAN F., NEALE CH., BETTENDORF G.
Ovarian response during gonadotropin therapy measured by plasma progesterone, 17 hydroxyprogesterone and plasma estrogens.
In : Clinical Application of Human Gonadotropins, 1970, p. 113,
Bettendorf G., Insler V. Ed.
189. LEONTIC E.A., TYSON J.E.
In : Prolactin and human Reproduction 1977 (New-York)
Crosignani P.G., Robyn C. Ed.
190. LOEPER M., LESURE J.
Formulaire pratique de thérapeutique et de pharmacologie,
p. 232 (39e édit.) Doin Ed.
191. LOPEZ-GOMEZ G. et al.
Estrogen peripheral concentration and the induction of ovulation.
Fertil. Steril., 1978, 29, 148-152 ; 216-217.
192. LOUWERENS B.
The clinical significance of FSH/LH ratio in gonadotropin preparations of human origin.
Acta Obstet. Gynecol., Scand., 1969, 48, 31 (suppl.)
193. LOVEL T.W. et al.
Cardiomyopathy after gonadotropin treatment.
Brit. Med. J., 1977, 1, 424-430.
194. LUNENFELD B., INSLER V.
Infertility : diagnosis and treatment of functional infertility - Grosse Ed., Grosse Verlag Berlin, 1978.
195. MAC DONALD H.N., GOOD W., HANCOCK K.W.
Biochemical and haematological changes in a unsuccessful twin pregnancy following induction of ovulation bu gonadotropins.
J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth, 1974, 81, 622-625.
196. MAC GARRIGLE H.H., RADVANSKA E., LITTLE V., SWYER G.I.
The monitoring of gonadotropin therapy by plasma estradiol progesterone determinations.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth, 1974, 81, 651.

197. MACLER J., JACQUETIN B., EHRET C., Dervain I., PLAS-ROGER S., ARON C., RENAUD R.
La surveillance échographique de l'induction de l'ovulation.
J. Gyn. Obstet. Biol. Repr., 1978, 7, 746.
198. MADHANY N.H.
Combined intra and extra (tubal) pregnancies in two patients.
East. Afr. Med. J., 1977, 54, 505-506.
199. MAHESH V.B., GREENBLATT R.B.
Steroid secretion of the normal and polycystic ovary.
Recent. Preg. Horm. Res., 1964, 20, 341.
200. MANESCHI M., MARTORAMA A.
La risposta dell'effettore ovarico alla stimolazione oesagena.
Attualita'. Obstet. Ginecol., 1977, 23, 411-428.
201. MANKU M.S. et al.
Nature, 1975, 258, 78.
202. MARIOS M. et al.
Action anti-estrogénique du clomiphène sur la nidation.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1974, 168, 213-218.
203. MARSHALL J.R., WIDER J.A.
Results of human menopausal gonadotropins therapy for anovulatory infertility using a new variable treatment schedule : comparison with previous reports.
Fertil. Steril., 1971, 22, 19.
204. MARSHALL J.R.
Induction ovulation.
Clin. Obstet. Gynaecol., 1978, 21, 147-162.
205. MATTHEWS C.D., COX L.W.
The effect of treatment for nonovulation, or an induced ovulation pregnancy, upon subsequent menstrual patterns and further spontaneous pregnancy.
Fertil. Steril., 1973, 24, 758-762.
206. MAUVAIS-JARVIS P., GHNASSIA J.P.
Induction artificielle de l'ovulation.
Vie Méd., 1970, 4, 485-498.
207. MEINEL K.
Zentrabl. Gynaekol., 1977, 99, 1439-1445.
208. MIKAELIAN S.
Les inducteurs de l'ovulation.
Cah. Méd. Lyon, 1970, 56, 2655-2670.

209. MIKAELIAN S.
Indications du traitement médical des stérilités ovariennes.
Rev. Fr. Gynéc., 1978, 73, 277.
210. MILES P.A., TAYLOR H.B., HILL W.C.
Obstet. Gynecol., 1971, 37, 358-359.
211. MILLET D., SALOMON-BERNARD Y., NETTER A.
Induction de l'ovulation par les gonadotrophines humaines,
HMG, HCG.
Revue Médicale de Liège, 1971, 26, 1-2.
212. MINGEOT R.
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne par les gonadotrophines
humaines.
Rev. Med. de Liège, 1971, 26, 12-17.
213. MISHELL D.R.
Induction of ovulation.
The 9th post graduate course of the American Fertility
Society, Las Vegas 6th, 1976.
214. MISHELL D.R. et al.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1971, 111, 60.
215. MISHELL D.R., THORNEYCROFT I.H., NAGATA Y. et al.
Steroid and gonadotropin levels in normal pregnancies and
pregnancies following HMG therapy.
In : gonadotropin in Female Infertility, 1973
Rosenberg Edit. Excerpta Medica, p. 201.
216. MIYAMOTO U.
Hydatidiform mole following administration of clomiphene.
J. Jap. Obstet. Gynecol. Soc., 1972, 24, 229.
217. MÖBIUS W. et al.
Zentrabl Gynaekol., 1978, 100, 575-578.
218. MONETA E. et al.
Iatrogenic hyperstimulation of the ovary with ascites.
Report of a case and considerations and management.
Acta. Eur. Fertil., 1977, 8, 155-166.
219. MONETA E. et al.
A case of severe ovarian hyperstimulation syndrome after
gonadotropin therapy.
Eolia Endocrinol., 1974, 27, 470-479.
220. MORVAY J., SAS M., FALKAY G.
Zentrabl. Gynäkol., 1977, 99, 1067-1076.

221. MOZES M., BOGOKOWSKY H., ANTEBI E., LUNENFELD B.
Thrombotic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotropins.
Lancet, 1965, 2, 1213-1215.
222. MROUEH A., KASE N.
Acute ascites and hydrothorax after gonadotropin therapy.
Obstet. Gynecol., 1967, 30, 346-349.
223. MULLER P.
Incidents et accidents consécutifs à l'administration de gonadotrophines chez la femme. Les gonadotrophines en gynécologie. XXI Assises Françaises de Gynécologie, Clermont-Ferrand, 1962, 137-165.
224. MULLER P.
Gonadotrophines en Gynécologie, 1962, C. Béclère Ed., p. 137.
225. MURRAY M., OSMOND-CLARKE F.
Pregnancy results following treatment with clomiphène citrate.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth., 1971, 78, 1108.
226. NAKANO, HASHIBA, KOTSUJI, TOJO
A schematic approach to the work-up of amenorrhea.
Fertil. Steril., 1977, 28, 229-236.
227. NEALE CH., BETTENDORF G.
Comparison of the results of gonadotropin therapy.
In : Clinical Application of Human gonadotropins, 1970, p. 21.
Bettendorf G., Insler V. Ed.
228. NEEF DE J.C.
Influence of various hormones on vaginal smear.
In : Clinical Endocrine Cytology, 1965.
Neff de J.C., Hoeher Medical Division, Harper and Row Ed.
(New-York), p. 58.
229. NEUBERT S. et al.
Zentrabl. Gynäkol., 1977, 99, 1489-1494.
230. NEURAY
Grossesse quadruple consécutive à un traitement par les gonadotrophines.
XXIIIe Congr. Fed. Soc. Gyn. Obst. Bruxelles.
In : Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. Franç., 1970, 22, 350-352.
231. NEUWIRTH R.S., TURKSOY N.R., WANDE WIELE R.L.
Acute Meig's syndrome secondary to ovarian stimulation with HMG.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 91, 977-981.

232. NEUWIRTH R.S., TURKSOY N.R., WANDE WIELE R.L.
Multiple pregnancies after human gonadotropins treatment.
Obstet. Gynecol., 1967, 30, 692-701.
233. NILLIUS S.J., GEMZELL C.A., JOHANSSON E.D., WIDE L.R.
Monitoring treatment with human gonadotropins or LH-releasing hormone.
In : Recent Progress in Reproductive Endocrinology, 1974,
p. 753. Grosignani P.G., James V.H., Ed.
234. NITSCHKE S., HACKLOER H.J., STURM G., DAUME E.
Advantages of monitoring ovulation induction by ultrasonic observation of follicular development, compared with hormonal pattern. Presented at the Second International Congress of Human Reproduction, p. 213. Tel Aviv, 1977.
235. NOTATION A.D., TAGATZ G.E., STEFFES M.W.
Serum 17 β estradiol, index of follicular maturation during gonadotropin therapy.
Obstet. Gynecol., 1978, 51, 204-209.
236. NWOSU U.C. et al.
Hyperstimulation and multiple side-effects menotropin therapy : a case report.
J. Reprod. Med., 1974, 12, 117-120.
237. PALDI E., GERGELY R.Z., ABRAMOVICI H., TIMOR-TRITSCH L.
Clomiphene citrate-induced simultaneous intra and extra uterine pregnancy : a case report.
Fertil. Steril., 1975, 26, 1140-1141.
238. PALMER R., KLEIN
Etude laparoscopique et commentaires sur un cas de pluri-ovulation induite par HMG, HCG.
C.R. Soc. Franç. Gynecol., 1970, 40, 597-604.
239. PALMER R., KAMOUN H.
Treatment with preovulatory HMG of endocrine sterility.
In : Fertility and sterility, VIIth World Congress,
Tokyo, 1973. Excerpta Medica, 679-681.
240. PANDYA G. et al.
The effect of cis-isomer of clomiphene citrate on cervical mucus and vaginal cytology.
J. Reprod. Med., 1972, 8, 133-138.
241. PAPPAS G.D., BLANCHETTE E.J.
Transport of colloidal particles from small blood vessels correlated with cyclic changes in permeability.
Invest. Ophtal., 1965, 4, 1026.

242. PASETTO N., MONTANINO G.
Pregnancy after combined HMG - HCG treatment in amenorrheic patients.
Fertil. Steril., 1967, 18, 685.
243. PAYNE S. et al.
Ectopic pregnancy concomitant with twin intra-uterine pregnancy. A case report.
Obstet. Gynecol., 1971, 38, 905-906.
244. PEZZANI M.
Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma), 1976, 25, 77.
245. PHILLIPS L.L., GLADSTONE W., WANDE WIELE R.
Studies of the coagulation and fibrinolytic systems in hyperstimulation syndrome after administration of human gonadotropins.
J. Reprod. Med., 1975, 14, 138-142.
246. PHILLIPS L.L., SKRODELIS V.
The fibrinolytic enzyme system in normal, hemorrhagic and disease states.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 965-973.
247. PHILLIPS L.L., TURKSOY N., SOUTHAM A.L.
Influence of the ovarian function on the fibrinolytic enzyme system : II : influence of exogenous steroids.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1961, 82, 1216-1220.
248. POLISHUK W.Z., SCHENKER J.G.
Ovarian overstimulation syndrome.
Fertil. Steril., 1969, 20, 443.
249. POULSON M. et al.
The obstetric complications of the fertility patient.
Obstet. and Gynecol., 1977, 49, 174-179.
250. RABAU E. et al.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1967, 98, 92.
251. RAJ S.G., BERGER M.J., GRIMES E.M., TAYMOR M.L.
The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease.
Fertil. Steril., 1977, 28, 1280-1284.
252. RAJ S.G., THOMPSON I.E., BERGER M., TAYMOR M.L.
Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome.
Obstet. Gynecol., 1977, 49, 552-556.

253. RAUDRANT D.
Inductions de l'ovulation.
Dans : Cours du CES de Gynecologie médicale, 1978, p. 25,
ACEML Edit.
254. RAUSKOLB R. et al.
Geburtsh. Frauenheilkde, 1972, 32, 900-902.
255. RAVINA J.H.
Prévention des accidents d'hyperstimulation ovarienne au
cours des déclenchements artificiels de l'ovulation.
Vie Méd., 1971, 52, 1163-1170.
256. RIISFELDT O.
Methods and results in 117 cases of amenorrhea treated with
gonadotropic hormones.
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1949, 29, 255-290.
257. RIVADENEYRA J. et al.
Amenorrhea. Galactorrhea and hypophyseal tumour (Forbes -
Albright syndrome). Induction of ovulation and pregnancy
a case report.
Ginecol. Obstet. Mex., 1974, 36, 33-39.
258. ROBERTSON S., GRANT A.
Combined intra and extra uterine pregnancies in two patients
treated with HPG.
Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynecol., 1972, 12, 253.
259. ROBERTSON D., STEELE S.
The measurement of plasma estradiol and progesterone in women
with amenorrhea treated with gonadotropins.
Acta Endocrinol., 1972, 69, 608.
260. ROBYN C.
In : Prolactin and human Reproduction 1977 (New-York)
Crosignani P.G. Ed.
261. ROGER M., VEINANTE A., SOLDAT M.C., TARDY J., EITRIBONDEAU,
SCHÖLLER R.
Etude simultanée des gonadotrophines estrogènes, progesterone
et 17 OH progesterone plasmatique au cours du cycle ovulatoire.
Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 2173.
262. ROLAND M.
Problems of ovulation induction with clomiphene with report
of a case of ovarian hyperstimulation.
Obstet. Gynecol., 1970, 35, 55-62.

263. ROMAN C.

Hémorragie péritonéale par rupture d'un ovaire porcelaine
après administration de gonadotrophines.
Bull. Fed. Gynecol. Obstet. 1953, 5, 464.

264. ROS A., DOLCETTA G. et Al.

Two cases of ovarian hyperstimulation by treatment for
sterility resulting from anovulatory cycle.
Clin. exp. Obst. Gynecol. 1974, 1, 100-105.

265. ROSEMBERG E.

Induction of ovulation with human menopausal gonadotropin.
in Ovulation, stimulation, suppression, detection 1966,
Greenblatt R.A., Lippincott J.B., Co. ed. (New-York) p. 118.

266. ROSS G.T., GARGILLE C.M., LIPSETT M.B., RAYFORD M., MARSHALL J.R.
et Al.

Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous
and induced avulatory cycles.
Recent Prog. Horm. Res. 1970, 26, 1.

267. ROSS P.D., GUNTHER R.E.

Combined pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1970, 107, 1263-1264.

268. ROSSI R. et Al.

Minerva ginecol. 1973, 25, 675-681.

269. ROUCHY R., GROSIEUX P.

Les dangers des hormones gonadotropes.
Vie Méd. (spec) 1967, 48, 1433-1438.

270. ROUCHY R., DENIEUL D.

L'évolution des grossesses après utilisation des inducteurs
de l'ovulation.
Rev. Franç. Gynécol. 1974, 69, 181-185.

271. ROZENBAUM H.

Les inducteurs de l'ovulation.
Concours Médical 1975, 97, 1023-1030.

272. RUFFIE A. et Al.

Détermination de FSH et LH urinaires dans l'exploration
hypothalamo-hypophysaire par le clomifène.
J. Gynécol. Obstét. Biol. Rep. 1974, 3, 251-252.

273. RUFFIE A., BERNARD J., CISMIGIU F.
L'intérêt du diagnostic précoce de la grossesse au cours
des traitements par les inducteurs chimiques de l'ovulation.
CR. Soc. Franç. Gynécol. 1971, 41, 603-607.
274. RUIZ VELASCO V. et Al.
Ginecol. Obstet. Mex. 1969, 26, 315-326.
275. RUIZ VELASCO V.
The anovulation sterility treatment up to day.
Cliniq. Invest. Gynecol. Obstet. 1976, 3, 343-366.
276. RYDBERG E.
Mænedskr. Prakt. Læg. 1942, 20, 45.
277. SALAT-BAROUX J., SCEMAMA-KESTENBERG H.
Profils hormonaux plasmatiques et urinaires au cours des
traitements par les gonadotrophines humaines.
J. Gynécol. Obst. Biol. Rep. 1978, 7, 1269-1290.
278. SALIE L.
Pronostic maternel et foetal au cours des grossesses
obtenues après induction de l'ovulation. 50 cas.
Thèse médecine, Rennes 1977.
279. SALISBURY D.H., JONES R.W.A., TOWNSEND P., BAUM J.D.
Paediatric preparation for multiple premature births.
Early hum. Develop. 1977, 1, 39-45.
280. SALOMON-BERNARD Y., MILLET D., NETTER A.
Indications techniques et dangers du traitement des aménor-
rhées par les gonadotrophines humaines.
La Clinique, Tome 64, 657, 565-569.
281. SALOMON-BERNARD Y.
Les accidents d'hyperstimulation ovarienne au cours des
traitements par les gonadotrophines humaines.
Rev. Méd. 1970, 11, 1939-1942.
282. SALOMON Y., MILLET D., BARBOT R., NETTER A.
Résultats du traitement des stérilités anovulatoires par
les gonadotrophines humaines : étude des grossesses.
Bull. Féd. Soc. Gynécol. Obst. 1970, 22, 331.
283. SAMANTH K.K., BLACK W.C.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1970, 107, 538.

284. SAS M.
Fortschr. Med. 1977, 95, 2122-2124.
285. SCHALCH D.S., PARLOW A.F., BOON R.C., REICHLIN S.
Measurement of human luteinizing hormone in plasma by
radio-immunoassay.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 665.
286. SCHALLY A.V., KASTIN A.S., MAC CANN.
7ème Congrès de Fertilité et Stérilité. Tokyo.
J. Gynécol. Obst. Biol. Rep. 1972, 1, 189.
287. SCHENKER J.G., POLISHUK W.Z.
Ascites in a case of twin pregnancy.
J. Obst. Gynécol. Brit. cwlth 1967, 74, 451.
288. SCHENKER J.G., POLISHUK W.Z., SCWARTZ A., HERMANN G.
The ureters in ovarian overstimulation syndrome.
Int. Surg. 1970, 53, 286-292.
289. SCHENKER J.G., IVRY M., OLIVER M.
The effect of oral contraceptives on microcirculation.
Obstet. Gynecol. 1972, 39, 909.
- 290- SCHENKER J.G. et Al.
Editorial : Complications of induction of ovulation.
Harefuah 1974, 87, 514-516.
291. SCHENKER J.G., SIMHA A.
Quintuplet pregnancy.
Obstet. Gynecol. 1975, 45, 590-593.
292. SCHENKER J.G., POLISHUK W.Z.
Ovarian hyperstimulation syndrome.
Obstet. and Gynecol. 1975, 46, 23-28.
293. SCHENKER J.G., POLISHUK W.Z.
An experimental model of ovarian hyperstimulation syndrome.
In : Proceedings of the International Congress of Animal
Reproduction, vol. 4, Edited by Tischner M., Pilch J.
294. SCHENKER J.G., POLISHUK W.Z.
The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation
syndrome.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. 1976, 6, 47.

295. SCHENKER J.G., POLISHUK W.Z.
Ovarian hyperstimulation syndrome.
Clinical and experimental Data. In *exerpta Medica*.
Int. Congr. Ser. 396, 1976, p. 204.
296. SCHENKER J.G., SCHUMERT Z., SHIFRIN A. SPITZ I.
Steroid pattern in experimental hyperstimulation syndrome
and the response to indomethacin.
Presented at the second International Congress of human
Reproduction.
Tel Aviv 1977.
297. SCHENKER J.G., WEINSTEIN D.
Ovarian hyperstimulation syndrome a current survey.
Fertil. Steril. 1978, 30, 255.
298. SCHMIDT-ELMENDORF H.
Control of gonadotropin therapy in anovulatory women.
In : Clinical applications of human gonadotropins 1970
Bettendorf G., Insler V. ed.
George Thieme Verlag (Stuttgart) p. 74.
299. SCHNEIDERMAN C.I., WAXMAN B.
Obstet. Gynecol. 1972, 39, 787-788.
300. SCHOCKMAN F.C. et Al.
The investigation and treatment of patients with ovulation
failure with special references to the arising with the use
of clomiphene.
Aust. N.Z. J. Obstet. Gynecol. 1971, 11, 241-250.
301. SCHOEMAKER J., WENTZ A.C., JONES G.S., AUBIN, SAPP K.C.
Stimul of follicular growth with "pure" FSH in patients with
anovulation and elevated LH levels.
Obst. Gynecol. 1978, 51, 270-277.
302. SCHOLLER R.
Exploration hormonale.
Gynécologie 1977, 73 C 05.
303. SCHOLTES G.
Geburtshilfe Frauenheilkde 1977, 37, 747-755.
304. SCHUMERT Z., SPITZ I., DIAMANT Y., POLISHUK W.Z., RABINOWITZ D.
Elevation of serum testosterone in ovarian hyperstimulation
syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 40, 889,7892.

305. SCOMEGNA G.A., LASH S.R.

Ovarian overstimulation, massive ascites and singleton pregnancy after clomiphene.
JAMA 1969, 207, 753-758.

306. SERFATY D. et Al.

Accident vasculaire cérébral au cours d'un traitement par progestatif seul.
Gynécologie 1979, 30, 141.

307. SHAABAN M. KLOPPER A.

A study of monitoring of gonadotropin therapy by the assay of plasma estradiol and Progesterone.
J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth 1973, 80, 783.

308. SHAPIRO A.G., THOMAS T., EPSTEIN M.

Management of ovarian hyperstimulation syndrome.
Fertil. Steril. 1977, 28, 237-239.

309. SHARF M. et Al.

Quinestrol therapy in hypomucorrhea due to clomiphene.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1971, 110, 423-424.

310. SHER G., KATZ M.

Inadequate cervical mucus : a cause of idiopathic infertility.
Fertil. Steril. 1976, 27, 886-891.

311. SHERMAN R.R.

Complication of treatment in : Induction of ovulation 1969.
Thomas cc ed. (Springfield) p. 79.

312. SIGAM M., CLERC A., CRINQUETTE J., LANGERON P.

Syndrom de Demons Meigs.
Journal des Sciences Médicales de Lille 1972, 90, 67-69.

313. SINGH M. et Al.

Possible relation ship between clomiphène and neural tube defects.
J. Pediatr. 1978, 93, 152.

314. SMETNIK V.P. et Al.

Akush. Ginekol. (Mosk) 1977, 9, 7-10.

315. SOTREL G., RAD R., SCOMEGNA A.

Heterotopic pregnancy following clomiphene treatment.
J. Reprod. Med. 1976, 16, 78-80.

316. SOUTHAM A.L., JANDOUSKI N.A.
Massive ovarian hyperstimulation with clomiphene citrate.
JAMA 1962, 181, 443-445.
317. SPADONI L.R. et Al.
Evaluation of ovarian response to HMG stimulation.
J. Chir. Endocrinol. 1967, 27, 17.30.
318. SPELLACY W.N. et Al.
Multiple pregnancy : HPL levels in multiple pregnancies.
Obstet. Gynecol. 1978, 52, 210-212.
319. SPITZ I.M., ROSEN E., BEN ADERET N. et Al.
Isolated hypogonadotropic hypogonadism : induction of ovulation with exogenous gonadotropins.
Fertil. Steril. 1977, 28, 535-540.
320. SUTER H.R. et Al.
Gynaekol Rundsch. 1977, 17, 190-192.
321. SWYER G.I. et Al.
Plasma estradiol and progesterone estimation for the monitoring of induction of ovulation with clomiphene and HCG.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1975, 82, 794-804.
322. TARRIT D.
Déclenchement de l'ovulation. Etude Bibliographique.
Thèse médecine, Clermont-Ferrand 1978.
323. TAYMOR M.L.
Gonadotropin therapy, possible causes and prevention of ovarian hyperstimulation.
JAMA 1968, 203, 362-364 ou 124-126.
324. TAYMOR M., KARAM K., BERGER M.
Estrogen monitoring and the prevention of ovarian overstimulation during gonadotropin therapy in : Gonadotropin therapy in female infertility 1973. Rosenberg E.
325. TAYMOR M.L., BERGER M.T., NUDEMBERG F.
The combined use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropins in ovulation induction.
Fertility and Sterility, VIIth World Congress. Tokyo 1973, Excerpta Medica 658-660.
326. TAUBERT A.D., DERICKSTAN J.S.E.
High doses of estrogens do not interfere with the ovulation inducing effect of clomiphene citrate.
Fert. Steril. 1976, 27, 375-382.

327. TEA N.T., CASTANIER M., ROGER M., SCHOLLER R.
Simultaneous radio immuno assay of plasma Progesterone 17 OH progesterone. Normal values in children, men and women through out the menstrual cycle in early pregnancy.
J. Steroïd. Biochim. 1975, 6, 1509.
328. TEGENKAMP T.R., NERI A.S., ATKINSON A., LABIDI F.
Prenatal detection of a familial t (1-7) (p. 32 - p. 13) translocation transmitted in a pregnancy occuring after administration of clomiphene and conjugated estrogens.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1978, 131, 815-816.
329. TERINDE R., SCHMIDT-ELMENDORFF H., TIGES J.
Gelurtsh. U. Frauenheille 1978, 38, 208-211.
330. THIBAUT C., LEVASSEUR M.C.
La fonction ovarienne chez les mammifères. 1979, p. 45, Masson Ed.
Actualités Scientifiques et Agronomiques INRA Vol. 1.
331. THIEBLOT L., SIMONNET H., MELIK T., SEGAL V.
Effet des doses élevées d'hormone gonadotrophine chorionique sur l'appareil génital de la lapine.
Ann. Endocrinol. 1955, 16, 891-894.
332. THOMPSON C.R., HANSEN L.M.
Pergonal (mendropins) : a summary of clinical experience in induction of ovulation and pregnancy.
Fertil. Steril. 1970, 21, 844.
333. THOMPSON S.H. et Al.
The "retarded" thromboplastin generation test. Its use in the study of accelerated blood coagulation.
Amer. J. Clin. Path. 1962, 37, 63-65.
334. THORNEYCROFT I.H., BARBERIA J.M., RIBEIRO W.O., MISHELL D.R. Jr.
Serum androstenedione levels during normal and HMG induced human pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1975, 121, 306-310.
335. THOULON J.M., CONNEHAYE P.
C.R. des 8e journées de la Société Française de Médecine périnatale. La Baule 1978.
J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 1979, 8, 96-97.

336. TREDWAY D.R., GOEBELS MANN U., THORNEYCROFT I.H., MISHELL D.R.
Monitoring of ovulation with HMG by a rapid estrogen radio
immuno assay.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1974, 120, 1035-1040.
- 337 - TRIOT P.
Contribution à l'étude de l'induction de l'ovulation par
le cyclofeuill associé aux gonadotrophines humaines : HCG
et HMG.
Thèse médecine, Lille 1974.
- 338 - TSAPOULIS A.D., ZOURLAS P.A., COMINOS A.C.
Observations on 320 infertile patients treated with gonado-
tropins.
Fertil. Steril. 1978, 29, 492-495.
339. TYACK A.J., ELLIS J.D.
Management of severe ovarian hyperstimulation.
Brit. Med. J. 1971, 2, 263.
340. VANDE WIELE R.L., FERIN M., JEWELEWICZ R. et al.
Mechanisms regulating the menstrual cycle in women.
Recent Progr. Hormone Res. 1970, 26, 63.
341. VANE J.R.
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of
action of aspirin-like drug.
Nature (New Biol.) 1971, 231, 232-235.
342. VARNA T.R.
Ultra-sound evidence of early pregnancy failure in patients
with multiple conceptions.
Brit. J. Obstet. Gynecol. 1979, 86, 290.
343. WAJNTRAUB G. et Al.
Hydatidiform mole after treatment with clomiphene.
Fertil. Steril. 1974, 25, 904-905.
344. WALD N., CUCKLE H., STIRRAT G.
Maternal serum α foeto - protein levels in triplet and
quadruplet pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynecol. 1978, 85, 124-126.
345. WALKER T.A., BADEN W.F.
Surg. Clin. N. Amer. 1972, 52, 425-428.

346. WEBB-WILSON G.J., ARRONET G.H.
Ovulation induction with HMG : an evaluation of a variable daily dosage regimen.
Int. J. Fertil. 1977, 22, 225-231.
347. WEISS D.B. et Al.
Ectopic gestation and hydatidiform mole in clomiphene induced pregnancies.
Lancet 1975, 2, 1262-1263.
348. WU C.H., LUNDY L.E.
Radio immuno assay of plasma estrogens.
Steroids 1971, 18, 91-111.
349. WU C.H., PRAZAK L.M.
Endocrine basis for ovulation induction.
Clin. Obstet. Gynecol. 1974, 17, 65-78.
350. WU C.H.
Plasma estrogen monitoring of ovulation induction.
Obstet. Gynecol. 1975, 46, 294-298.
351. WU C.H.
Plasma hormones in human gonadotropin induced ovulation.
Obstet. Gynecol. 1977, 49, 308-313.
352. WU C.H.
Plasma hormone in clomiphene citrate therapy.
Obstet. Gynecol. 1977, 49, 443.
353. YEN S.S.C., VELA P., RYAN K.J.
Effect of clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome : relation ships between serum gonadotropin and corpus lutein formation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1970, 31, 7.
354. YLIKORKALA O.
Congenital abnormalities and clomiphene.
Lancet 1975, 2, 1262-1263.
355. YLOSTALO P., RONNBERG L., MANNER P., JARVINEN P.A.,
Investigation of amenorrhea with a simplified clomiphene test.
Inter. J. Obstet. Gynecol. 1977, 15, 226-230.

356. YUEN B.H., Mc COMB P., SY L., LEWIS J., CANNON W.

Plasma prolaction, human chorionic gonadotropin, estradiol, testosterone, and progesterone in the ovarian hyperstimulation syndrome.

Amer. J. Obstet. Gynecol. 1979, 133, 316-320.

357. ZARATE A., CANALES E.S., DE LA CRUZ A., SORIA J., SCHALLY A.V.

Pituitary responsiveness to synthetic LH-RH in Stein-Leventhal syndrome and functional amenorrhea.

Obstet. Gynecol. 1973, 41, 803.

358. ZARATE A., CANALES E.S., SORIA J. et al.

Therapeutic use of gonadoliberein in women.

Fertil. Steril. 1976, 27, 1233-1239.

359. ZUINGHEDEAU C.

Association rare de grossesse intra-utérine et grossesse extra-utérine.

Thèse médecine, Paris 1974.

360. WU C.H.

Monitoring of ovulation induction.

Fertil. Steril. 1978, 30, 617.

